

**Wertigkeit des BONN-Risk-Index
für das metabolische Monitoring von Patienten mit
Kalziumoxalat-Urolithiasis – eine klinische Anwenderstudie
mit dem UROLIZER®**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

„doctor medicinae“ (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Robin Bechler
geboren am 25.09.1981 in Jena**

Gutachter 1: PD Dr. W. Berg, Jena

Gutachter 2: Prof. Dr. G. Wolf, Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. W. L. Strohmaier, Coburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 6. Oktober 2009

**Gerettet ist das edle Glied
Der Geisterwelt vom Bösen,
»Wer immer strebend sich bemüht
Den können wir erlösen.«**

J. W. v. Goethe (Faust II)

für meine Familie

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGT	Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase
AP _{CaOx}	Aktivitätsprodukt von Kalziumoxalat
BRI	BONN-Risk-Index
BRI _{initial}	initial gemessener BRI bei Probeneingang
BRI _{kalt}	BRI nach 24-stündiger Urinaufbewahrung im Kühlschrank
BRI _{warm}	BRI nach 24-stündiger Urinaufbewahrung bei Raumtemperatur
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
Ca ²⁺	freies (ionisiertes) Kalzium
CaOx	Kalziumoxalat
Cl	Chlorid
CT	Computertomogramm
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
Fa.	Firma
GAGs	Glycosaminoglycane
GOR	Glyoxylatreduktase
HCT	Hydrochlorothiazid
HS	Harnsäure
Infas	Institut für angewandte Sozialwissenschaften
i.v.	intravenös
K	Kalium
Krea	Kreatinin
L ₀	Löslichkeitsprodukt
L _{SP}	Sättigungskonzentrationsprodukt
m	männlich
mBRI	geometrisches Mittel des BRI
MD	Median
Mg	Magnesium
min	Minute
MW	Mittelwert

Na	Natrium
Nr.	Nummer
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OS	Oxalsäure/Oxalat
(Ox ²⁻)	Menge an titriertem Oxalat bis zum Einsetzen einer detektierbaren CaOx-Kristallisation
p	p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)
PCNL	perkutane Nephrolitholapaxie
pH	pondus hydrogenii (negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration)
PO ₄	Phosphat
RSS	Relative Übersättigung für CaOx (Relative Supersaturation)
S	Standardabweichung
sex	Geschlecht
sog.	so genannte
u.a.	unter anderem
URS	Ureterorenoskopie
VK	Variationskoeffizient (VK=S/MW)
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZS	Zitronensäure/Zitrat
24h-SU	24-Stunden-Sammelurin
24hV	Urinvolumen in 24 Stunden

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. EINLEITUNG	3
2.1. Definition des Harnsteins.....	3
2.2. Zusammensetzung, Arten und Häufigkeiten.....	3
2.3. Epidemiologie	6
2.4. Formal- und Kausalgenese.....	6
2.4.1. Physikalisch-chemische Grundlagen	6
2.4.2. Biomineralisation	8
2.4.3. Kristallisationsinhibitoren	9
2.4.4. Hypothesen der Harnsteinbildung	10
2.4.5. Risikofaktoren der CaOx-Urolithiasis	12
2.5. Symptome	16
2.6. Diagnostik.....	17
2.6.1. Basisdiagnostik	18
2.6.2. Steinartspezifische, metabolische Diagnostik	19
2.6.3. Risikoformeln	19
2.7. Therapie	23
2.7.1. Behandlung einer akuten Steinkolik	23
2.7.2. Aktive Steinentfernung	24
2.7.3. Allgemeine Metaphylaxe bei CaOx-Urolithiasis	24
2.7.4. Pharmakologische Metaphylaxe bei CaOx-Urolithiasis	25
3. ZIELE DER ARBEIT	27

4. METHODIK	28
4.1. Patienten	28
4.2. Methoden und Datengewinnung.....	29
4.3. Die Bestimmung des BRI mit dem UROLIZER®	30
4.4. Datenerfassung und statistische Auswertung.....	33
5. ERGEBNISSE	34
5.1. Untersuchungen zur analytischen Brauchbarkeit des UROLIZER®	34
5.1.1. Reproduzierbarkeit – Serienmessungen mit dem UROLIZER®	34
5.1.2. Lagerungsstabilität der Urine für eine BRI-Bestimmung	36
5.1.3. Statistischer Vergleich von BRI, AP_{CaOx} und RSS	39
5.2. Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des UROLIZER®	40
5.2.1. Diagnostische Sensitivität und Spezifität des BRI	41
5.2.2. Metabolische Effekte in der Alkalizitratgruppe	42
5.2.3. Metabolische Effekte in der HCT-Gruppe	43
5.2.4. Ergebnisse der Metaphylaxemaßnahmen unter besonderer Berücksichtigung des BRI	44
6. DISKUSSION	46
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	56
8. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	57
9. ANHANG	79
9.1. Publikationsliste	79
9.1.1. Peer-Review	79
9.1.2. Vorträge und Poster	79
9.1.3. Facharztinformationen	79
9.2. Sonstiges	81

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung.....	84
9.4. Curriculum vitae.....	85
9.5. Danksagung	86

1. Zusammenfassung

Einleitung: Weltweit ist das Harnsteinleiden in den industrialisierten Staaten im Zunehmen begriffen und belastet somit deren Gesundheitssysteme. Etwa die Hälfte der Betroffenen muss mit einem oder mehreren Steinrezidiven rechnen, wobei die Majorität der Konkreme (70-75%) aus Kalziumoxalat (CaOx) besteht.

Der erstmals im Jahr 2000 publizierte BONN-Risk-Index (BRI) bestimmt das Kristallisationsrisiko für CaOx in nativen Urin, auch ohne unmittelbare Kenntnis lithogenetisch relevanter Einzelparameter. Das Verfahren wurde entwickelt, um die Kluft zwischen der komplexen Realität der Biomineralisation und den stark vereinfachten Risikoformeln (AP_{CaOx} , RSS) der Kristallisation lithogener Substanzen im Urin zu überbrücken. Der BRI ergibt sich aus dem Quotienten der Konzentration freier Kalziumionen $[\text{Ca}^{2+}]$ im Urin und der Menge an zutitriertem Oxalat (Ox^{2-}) – bis zum photometrischen Nachweis derart provozierter CaOx -Kristallisation: $\text{BRI} = [\text{Ca}^{2+}] / (\text{Ox}^{2-})$; Einheit $[\text{l}^{-1}]$. Durch die kontrollierte Induktion einer Kristallbildung im nativen Urin, berücksichtigt das Verfahren alle Urinbestandteile (Promotoren, Inhibitoren) in ihrer natürlichen Umgebung und Proportion. Daher vermag der BRI mit größerer Trennschärfe als die berechneten Indizes zwischen Urinen hoher und niedriger Lithogenität zu unterscheiden.

Ziele: Zur Etablierung des Verfahrens wurde ein Messgerät entwickelt, welches vollautomatisch und ohne labortechnischen Aufwand den BRI von Urinen ermittelt. Dieser so genannte UROLIZER® sollte in einer klinischen Anwenderstudie hinsichtlich seiner analytischen und diagnostischen Wertigkeit evaluiert werden.

Methodik: 1.) Bezüglich der analytischen Validierung erfolgten mit 37 24h-SU rezidivierender CaOx -Steinbildner Wiederholungsmessungen ($n=6$) zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. 2.) Aufgrund der im klinischen Alltag wünschenswerten Lagerungsstabilität von Urinen, wurden bei 30 24h-SU BRI-Bestimmungen direkt bei Eingang sowie nach 24-stündiger Lagerung bei Zimmertemperatur ($T=24\pm 1^\circ\text{C}$) und im Kühlschrank ($T=4\pm 1^\circ\text{C}$) durchgeführt. 3.) Zur Bewertung des Verfahrens wurde der BRI mit den bisher gebräuchlichen Risikoindizes (AP_{CaOx} , RSS) statistisch verglichen. 4.) Für die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit wurden anhand der BRI-Werte (24h-SU) 31 Gesunder und 34 erstmaliger CaOx -Steinbildner Aussagen zur Sensitivität und Spezifität des Verfahrens getroffen. 5.) Zur Bewertung des Metaphylaxeerfolges wurden 24h-SU 51

rezidivierender CaOx-Steinbildner vor und nach 3-monatiger Metaphylaxe analysiert. Eine Patientengruppe (n=27) – charakterisiert durch milde Hyperkalzurie, Hypozitraturie oder niedrigen Urin-pH – wurde mit Alkalizitraten behandelt. Die zweite Gruppe der ausgeprägten Hyperkalzuriker (n=24), erhielt Hydrochlorothiazide (HCT). Parallel zu den UROLIZER®-Messungen erfolgte die laborchemische Bestimmung lithogenetisch relevanter Einzelparameter, deren Verrechnung in Risikoformeln (AP_{CaOx} , RSS), sowie die statistische Auswertung aller Datensätze.

Ergebnisse: 1.) Die Wiederholungsmessungen ergaben in den klinisch relevanten BRI-Bereichen ($1l^{-1} < BRI < 8l^{-1}$) – entsprechend „erhöhtes“ bis „sehr hohes“ Risiko der CaOx-Kristallisation – einen VK von 10,1% ($MW=1,49l^{-1}$, $S=0,15l^{-1}$). Ein Vergleich der Messreihen nach Passing und Bablock zeigte statistische Identität ($p < 0,05$). 2.) Eine 24-stündige Aufbewahrung verursacht keine Abweichungen zwischen $BRI_{initial}$ und BRI_{warm} bzw. BRI_{kalt} . – lineare Regression mit $y=0,9516x$ für BRI_{warm} und $y=0,9562x$ für BRI_{kalt} ($p < 0,001$). Die statistische Identität der Datensätze ist gewährleistet ($p < 0,05$, Passing-Bablok). Ein Methodenvergleich nach Bland und Altman schließt systematische Fehler aus. 3.) Lineare Korrelation zwischen AP_{CaOx} vs. BRI und BRI vs. RSS mit $r=0,68$ bzw. $r=0,71$ ($p < 0,01$). Die Ergebnisse bestätigen, dass der BRI in der Lage ist, die Gefährdungssituationen des Urins hinsichtlich einer CaOx-Kristallisation zu erfassen. 4.) Für den Cut-off $BRI=1l^{-1}$, ergaben sich eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 77%. 5.) Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit konnte ein deutlicher Abfall des BRI unter Metaphylaxe verzeichnet werden. Ebenso zeigten die meisten Patienten die erwarteten metabolischen Veränderungen der Urinkomposition unter der jeweiligen Metaphylaxemaßnahme. In der Alkalizitratgruppe sank der BRI im Mittel von $1,08 (\pm 0,58) l^{-1}$ auf $0,56 (\pm 0,39) l^{-1}$, durch die Behandlung mit HCT von $3,30 (\pm 1,15) l^{-1}$ auf $1,60 (\pm 0,52) l^{-1}$. Die Therapieeffekte sind mit $p < 0,01$ statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für abhängige Variablen).

Schlussfolgerung: Der UROLIZER® eignet sich im Rahmen der Harnsteindispensaire, sowohl das metabolische Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung in Patientenurinen zu diagnostizieren, als auch den Therapieeffekt eingeleiteter Metaphylaxemaßnahmen zu beschreiben. Folglich und basierend auf der gewährleisteten Lagerungsstabilität der Sammelurine bezüglich der BRI-Bestimmung eignet sich der UROLIZER® für eine breite Anwendung in der urologischen Praxis und metabolisch ausgerichteten Harnsteinzentren.

2. Einleitung

Das Harnsteinleiden gehört zu den ältesten nachgewiesenen Erkrankungen der Menschheit. So berichtet schon im 19. Jahrhundert der berühmte Physiologe und Mediziner Sir William Osler in seinem Standardwerk „*The Principles and Practice of Medicine*“ (1892) über Harnsteine in ägyptischen Mumien (Moran et al. 2005). In der Antike und dem Mittelalter genießt das Gewerbe der Steinstecher und Starschneider einen eher zweifelhaften Ruf – so distanziert sich auch Hippokrates (um 400 v. Chr.) in seinem „*Corpus Hippocraticum*“ von chirurgischen Verfahren zur Blasensteinentfernung, welche schließlich durch ein päpstliches Konzil verboten wurden (Eckart 2004). Schon Hildegard von Bingen (1098-1179) erkannte den Zusammenhang zwischen üppigen Mahlzeiten, Wein und Harnsteinbildung, mahnte daher zur diätetischen Lebensführung (Miller 2003).

So zeichneten sich schon bald zwei völlig unterschiedliche Wege der Steintherapie ab: Ein chirurgischer, wie von Ammonius von Alexandria – dem „Lithotom“ – um 250 v. Chr. berichtet, aber auch ein metabolischer, der die Ursachen der Steinentstehung zu behandeln versucht (Hautmann und Straub 2006). An dieser dualistischen Sichtweise hat sich bis heute nichts geändert.

2.1. Definition des Harnsteins

Harnsteine sind durch Störungen des physikalisch-chemischen Gleichgewichts und/oder des hydrodynamischen Systems des Harns und seiner ableitenden Organe, von den Sammelröhren bis zur Urethra, entstandene feste Gebilde von mindestens 1000 µm Größe aus vorwiegend kristallinen und (weniger) aus amorphen organischen und/oder anorganischen Bestandteilen, die von einer nichtkristallinen hochmolekularen Substanz (Matrix) durchsetzt sein können (Schneider 1982).

2.2. Zusammensetzung, Arten und Häufigkeiten

Harnsteine bestehen vorwiegend (>95%) aus einer oder mehreren anorganischen bzw. niedermolekularen organischen Substanzen in kristalliner Form. Zusätzlich findet man in allen Konkrementen noch eine geringe Menge an hochmolekularer Substanz, die Matrix (Schneider und Berg 1982). Durch physikalische

Untersuchungsmethoden, wie insbesondere Röntgendiffraktion und Infrarotspektroskopie, lässt sich die Zusammensetzung qualitativ und quantitativ exakt bestimmen (Schneider et al. 1973, Hesse et al. 1986, Asper 1990, Daudon und Jungers 2004, Schubert 2006).

Mit einer relativen Häufigkeit von 70-75% repräsentiert der Kalziumoxalatstein die Majorität in der urologischen Praxis (Berg et al. 1992, Schubert 2006). Mineralogisch unterscheidet man *Whewellit* (Kalziumoxalatmonohydrat) von *Weddellit* (Kalziumoxalatdihydrat). Ersteres ist von harter Konsistenz und besitzt häufig eine typische Maulbeer- oder Morgensternform, die Farbe schwankt von schmutzig-grau, braun bis hin zu schwarz. Letzteres stellt sich als weißlichgelbes, scharfkantiges Konkrement dar (Berg und Szabo-Foldvari 1982).

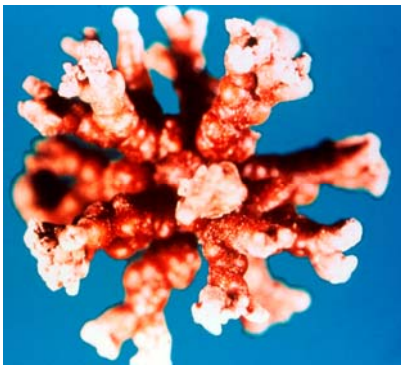


Abb.1: Whewellitkonkrement
($\varnothing=2,3\text{cm}$)



Abb.2: Weddellitkonkrement
($\varnothing=2.5\text{cm}$)

Hier nur erwähnt seien die Vielzahl an Steinarten aus Harnsäure, zahlreichen Phosphatverbindungen, Zystin sowie seltener aus Silikaten oder ausgeschiedenen Pharmaka (Sulfonamide, Acetazolamid). Außerdem zeigt ein nicht geringer Anteil der Konkreme Mischungen verschiedener Kristallphasen – so sind Weddellit und Harnsäuredihydrat vor allem in der Steinschale, Whewellit, Harnsäure und Kalziumphosphate häufig im Konkrementkern anzufinden (Brien et al. 1982, Schubert et al. 1983).

Ursache für den Aufbau in Schalen oder Jahresringform ist dem ständig schwankenden Angebot an steinbildenden Ionen geschuldet. Außerdem finden bei jedem Steinwachstum chemische Umbauprozesse statt. So wachsen z.B. im Verlauf der Steingenese Weddellit und Harnsäuredihydrat an der Oberfläche auf, werden aber aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität später in Whewellit und

Harnsäure umgewandelt (Hesse et al. 1975, Berg et al. 1976). Weiterhin gibt es eine starke Evidenz dafür, dass Phosphatkonglomerate häufig als Nidus einer Kristallisation dienen und somit im Kern zahlreicher CaOx-Steine anzutreffen sind (Blaschke und Schmandt 1978, Leusmann et al. 1990, Tiselius 2003b).

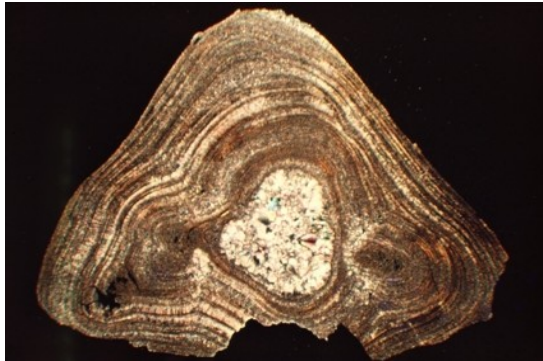


Abb.3: Dünnschliff (Ø=7,5mm), Kern aus Whewellit, darüber alternierend Lagen von Harnsäure (dunkel) und Whewellit

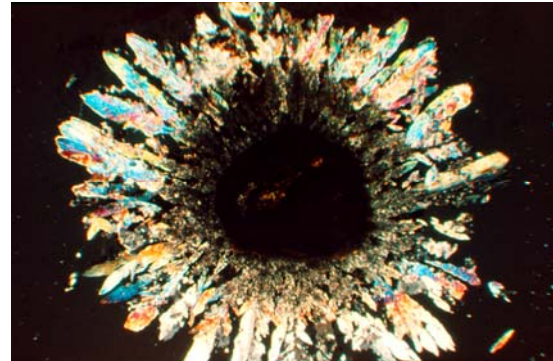


Abb.4: Dünnschliff (Ø=1,2cm) eines CaOx-Konglomerates, im Kern Whewellitextur und darauf aufgewachsene Weddellitkristalle

Abbildung 5 veranschaulicht die relativen Häufigkeiten der wichtigsten Harnsteinphasen von über 210.000 Harnsteinanalysen auf dem Gebiet der DDR (Berg et al. 1992).

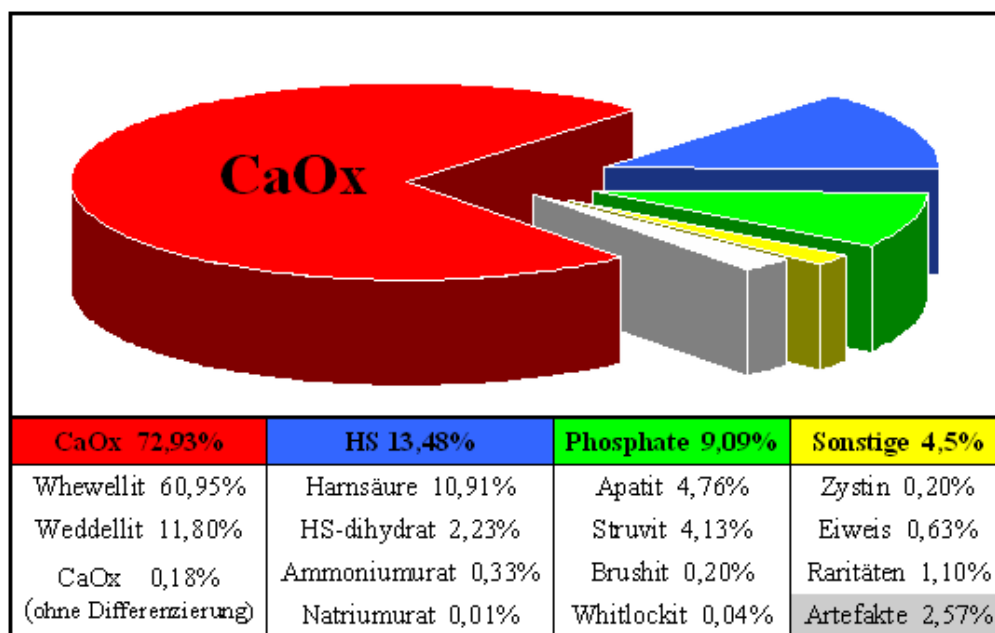


Abb.5: Relative Häufigkeit der wichtigsten Harnsteinphasen.

2.3. Epidemiologie

Die Erkrankungshäufigkeit an Urolithiasis nimmt weltweit in den Industrienationen sowie auch Ländern mit westlich geprägten Lebensgewohnheiten zu und belastet somit verstärkt die Gesundheitssysteme (Tiselius 2003a, Ansari und Gupta 2003, Hesse et al. 2003, Trinchieri 2006). Nach der jüngsten repräsentativen Infas-Erhebung liegt die derzeitige Prävalenzrate in der Bundesrepublik Deutschland bei 4,7%. Die Inzidenz verdreifachte sich in den letzten 20 Jahren von 0,54% auf 1,47%. Das Geschlechterverhältnis m/w beträgt 1,24/1. Die häufigste Erstmanifestation findet sich in der Altersgruppe der 20- bis 50-jährigen (Hesse et al. 2003).

Etwa 50% aller Patienten müssen mit mindestens einem Steinrezidiv rechnen, 10-20% sogar mit drei oder mehr (Strohmaier 2000, Hesse et al. 2003).

Im Jahr 2006 war die Urolithiasis, nach den gut- und bösartigen Erkrankungen der Prostata, die zweithäufigste spezifische Diagnose in den urologischen Kliniken der Bundesrepublik Deutschland (Koch et al. 2007). Aus sozioökonomischer Sicht ergibt sich somit die Notwendigkeit einer evidenzbasierten Vorsorge, Therapie und Nachsorge des Harnsteinleidens (Strohmaier 2006).

2.4. Formal- und Kausalgenese

Die *Formalgenese* betrifft alle physikalisch-chemischen Aspekte der Harnsteinbildung. Trotz der zunächst einfach zu überblickenden Voraussetzungen für die Biomineralisation, gibt es im Urin und den ableitenden Harnwegen eine Vielzahl *kausalgenetischer* Besonderheiten, welche den verschiedenen Konzepten der Steinbildung zugrunde gelegt sind. Wechselseitige Abhängigkeiten dieser lithogenetisch relevanten Faktoren charakterisieren die Vorgänge der Harnsteinbildung als ein *multifaktorielles Geschehen* (Berg 1985).

2.4.1. Physikalisch-chemische Grundlagen

Voraussetzung für den Beginn und Ablauf der Steinbildung ist ein kristallisationsbereiter Urin, welcher die Bedingung einer *Übersättigung* an lithogenen Ionen erfüllt (siehe Abb.6). Im Gleichgewichtszustand mit der kristallinen Phase ist die Urinsättigung eines Salzes durch das *Sättigungskonzentrationsprodukt* L_{SP} charakterisiert, das maßgeblich durch die intrinsischen und komplex-chemischen

Wechselwirkungen der lithogenen Substanzen mit allen gelösten Teilchen bestimmt wird. Es resultiert gegenüber dem *Löslichkeitsprodukt* L_0 in reinem Wasser eine beträchtliche Zunahme der Löslichkeit (Raabflaub 1963, Berg 1985).

Auch die zirkadianen Schwankungen des pH-Wertes verschieben in unterschiedlichem Maße das Dissoziationsgleichgewicht und die Ionenaktivität (Anstieg der Konzentration an freien Ionen) der an der Steinbildung beteiligten Substanzen (Prien 1955, Robertson und Peacock 1985, Berg und Bothor 1987).

Folglich würden alle Sättigungskonzentrationen $> L_{SP}$ eine Kristallisation bedingen. Eine Vielzahl weiterer Einflussgrößen im nativen Urin – wie Viskosität, Kristallisationskeimbildung, Schutzkolloide und Kristallisationsinhibitoren – führen aber zu einem Bereich *metastabiler Übersättigung*. Dieser findet seine obere Begrenzung beim *thermodynamischen Bildungsprodukt* L_{BP} , bei welchem das Stadium einer spontanen *homogenen Kristallisation* erreicht ist. Im Falle einer *heterogenen Keimbildung* wird diese *kritische Übersättigung* jedoch noch vor dem L_{BP} erreicht, der metastabile Bereich ist folglich enger begrenzt (Berg 1985).

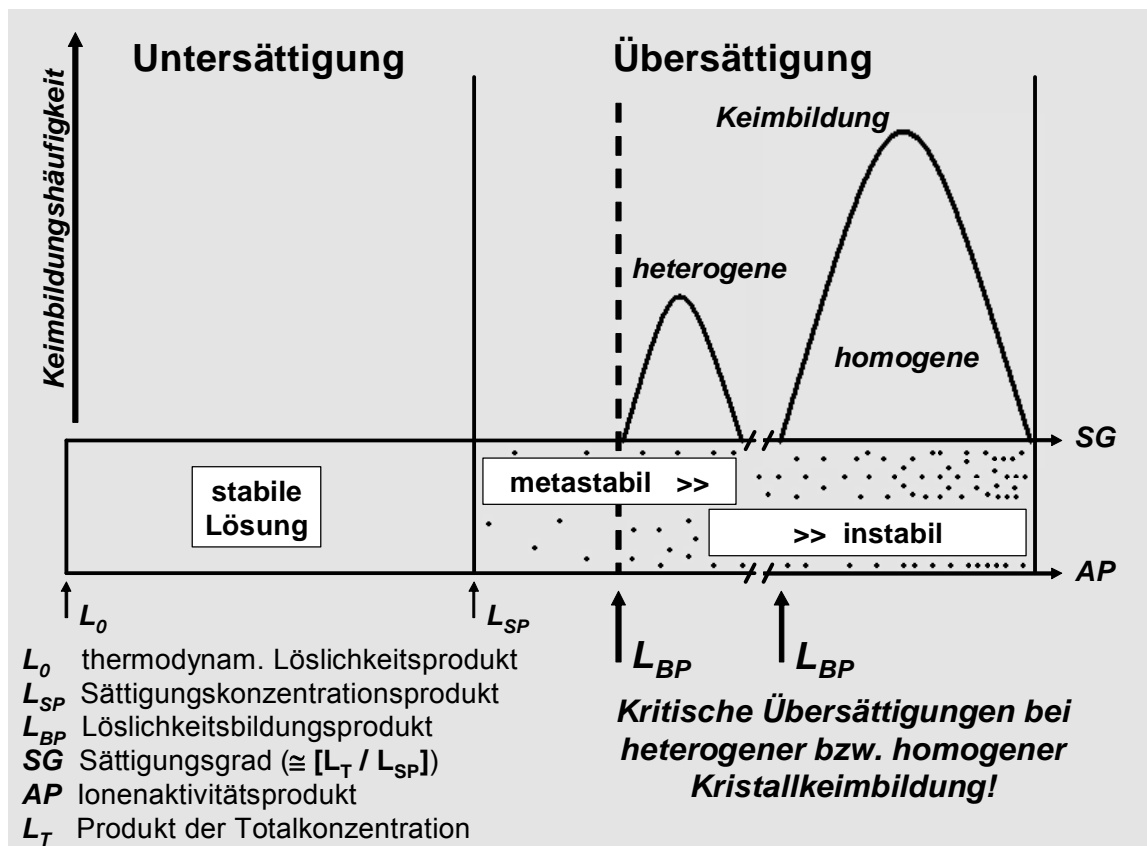


Abb.6: Schema – Harnsättigungsbereiche und Keimbildungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Übersättigungsgrad des Urins.

In Zahlen ausgedrückt ergibt sich für die drei markanten Kenngrößen der Löslichkeit von Kalziumoxalat ($L_0 < L_{SP} < L_{BP}$) eine jeweilige Zunahme des Lösungsvermögens um etwa den Faktor 10 ($L_0=3.0 \times 10^{-9}$ [mol/l]², $L_{SP}=6,6 \times 10^{-8}$ [mol/l]², $L_{BP}=4,3 \times 10^{-7}$ [mol/l]²), was das enorme Lösungsvermögen von Urin in Vergleich zu reinem Wasser verdeutlicht (Berg und Bothor 1987).

2.4.2. Biomineralisation

Auch wenn zunächst jede Form der Kristallurie auf ein Überschreiten des metastabilen Bereichs im Harn verweist, so kann das gelegentliche Auftreten kleiner Kristalle als physiologische Erscheinung – insbesondere im Rahmen einer alimentären Belastung mit lithogenen Substanzen – gewertet werden (Robertson et al. 1969a, Berg 1985). Bei rezidivierenden Steinbildnern lassen sich allerdings häufig wiederholte massive Kristallurien beobachten (Robertson et al. 1969b, Berg 1985). Vielfältige Untersuchungen zur Bildung und zum Wachstum von Kristallen haben Gesetzmäßigkeiten aufgezeigt, die auch bei der Kristallisation im Harn von Bedeutung sind (Gebhardt 1974, Finlayson 1978):

1. *Nukleation:*

Die Nukleation beschreibt den Beginn einer Präzipitation submikroskopischer „Kristallembryos“ und tritt beim Erreichen der kritischen Übersättigung am Ende des metastabilen Bereiches einer Lösung ein. Hierbei ist die Keimbildungshäufigkeit proportional der Übersättigung (Berg 1985). Findet der Prozess unter Ausschluss von Grenzflächen statt, liegt eine homogene Kristallkeimbildung vor. Im Harn überwiegt jedoch die heterogene Keimbildung an defektem Epithelgewebe, Blutkoageln oder destruierten Zellfragmenten, die eine deutlich geringere Keimbildungsarbeit erforderlich macht (Robertson et al. 1978, Finlayson 1978, Saw et al. 2008).

2. *Kristallines Wachstum:*

Ebenso wie die Keimbildungshäufigkeit ist auch die Kristallwachstumsrate abhängig von der Übersättigung (Finlayson 1978, Berg 1985). Dem Kristallwachstum selbst liegen Diffusionsvorgänge und *Epitaxiemechanismen* (orientierte oberflächliche Verwachsung) an Fremdkristallen zugrunde. Hierbei

bedingt sind strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Wirtkristall und Präzipitat (Lonsdale 1968, Robertson und Peacock 1985). Die kristalline Wachstumsrate im Harn ist allerdings viel zu gering, als dass bei der kurzen Passagezeit in den Sammelröhren und im Pyelonkelchsystem größere Partikel entstehen könnten. Ein Wachstum ist daher nur bei längeren Verweilzeiten durch Adhäsion der Kristalle ans luminale Epithel oder in Totraumgebieten bzw. Wirbelzonen möglich (Finlayson und Reid 1978, Berg und Szabo-Foldvari 1982, Schulz et al. 1982, Berg 1985, Lieske et al. 1999).

3. *Aggregation:*

Die Aggregation von bestehenden Kristallen nimmt bei der Harnsteingenesse und insbesondere dem raschen Erreichen kritischer Partikelgrößen einen besonderen Stellenwert ein (Berg und Szabo-Foldvari 1982, Kok und Khan 1994, Saw et al. 2008), wobei der Harnstein selbst im Endergebnis als polykristallines Aggregat angesehen werden muss (Meyer und Smith 1975, Dosch 1975, Robertson und Peacock 1972). Die Aggregation bis hin zur Agglomeration findet ihre Erklärung in elektrostatischen Kräften zwischen den Kristallen, ebenso werden visköse Bindungskräfte organischer Fremdstoffen sowie Feststoffbrücken zwischen den Kristallen diskutiert (Finlayson 1978, Leusmann 1981, Kok et al. 1988, Saw et al. 2008).

2.4.3. Kristallisationsinhibitoren

Aus der Überlegung heraus, weshalb Gruppen von Menschen aus übersättigten Urinen Konkreme bilden, andere aber – unter gleichen und höheren Sättigungsverhältnissen – nicht, ergibt sich ein Hinweis auf die immense Bedeutung der in der Literatur unter dem Sammelbegriff Kristallisationsinhibitoren diskutierten Harnkomponenten (Berg 1985).

Definitionsgemäß unterscheidet man zwischen nieder- und hochmolekularen Hemmstoffen (Hautmann und Lutzeyer 1986). Zu den Ersteren gehören die Fremdionen (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , u.a.), welche durch Einsalzeffekte zur Löslichkeitssteigerung beitragen (Raabflaub 1963, Hautmann und Lutzeyer 1986). Weiterhin zählen Chelatbildner wie Zitrat und kleinere organische Verbindungen wie Pyrophosphat und Phosphozitrat in diese Gruppe (Ryall et al. 1981, Hautmann und Lutzeyer 1986). Allerdings stellt diese niedermolekulare Fraktion nur etwa 10-20%

der gesamtinhibitorischen Aktivität im Harn gesunder Individuen – die weitaus größere Bedeutung (80-90%) besitzen demgegenüber die hochmolekularen Hemmstoffe (Koide et al. 1981, Hautmann und Lutzeyer 1986).

Eine unüberschaubare Vielzahl an makromolekularen Inhibitoren aus den Gruppen der Glycosaminoglycane, Glycoproteine und Polypeptide wird in der Literatur beschrieben – Heparin, Chondroitin, Hyaluronsäure, Bikunin, Prothrombin-1-Fragment, Fibronectin und Osteopontin – um nur einige zu nennen (Robertson und Peacock 1972, Gill et al. 1977, Norman et al. 1985, Ryall 1997, Marangella et al. 2000, Ryall et al. 2005).

Ihre Wirksamkeit ergibt sich daraus, dass sie durch Adsorption oder elektrischer Abschirmung aufgrund ihrer polyanionischen Struktur die Wachstumszentren der Kristalle blockieren, und somit die Kinetik der Nukleation, des Kristallwachstums und der Aggregation beeinflussen (Berg 1985, Baumann et al. 2000). Ein weiterer sehr bedeutender Effekt der hochmolekularen Inhibitoren ergibt sich aus der Adhäsionshemmung von Urinkristallen an das luminale renale Epithel (Lieske et al. 1996, Lieske et al. 1999, Marangella et al. 2000), welche wiederum für die Genese von Urolithen notwendig ist (Finlayson und Reid 1978, Lieske et al. 1999).

Eine besondere Rolle spielt in diesem Zusammenhang das Tamm-Horsfall-Protein (Uromodulin), welches in physiologischer Konzentration die Steinbildung hemmt (Ryall et al. 1991), bei erkrankten Individuen dagegen in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen wird und die Aggregation von Kristallen beschleunigt (Hess et al. 1993, Jaggi et al. 2007). Aufgrund der stetig wachsenden Zahl neu identifizierter Makromoleküle, der Unkenntnis über die exakte Homöostase im Harn und die zahlreichen Interaktionen zwischen renalem Epithel, Makromolekülen und Kristallen, ergibt sich weiterer Forschungsbedarf (Ryall 2008, Robertson et al. 2008).

2.4.4. Hypothesen der Harnsteinbildung

In der Literatur werden verschiedene Konzepte der Steinbildung diskutiert. Die klassische *Kristallisationstheorie* beschreibt die Präzipitation schwerlöslicher Harnsalze aus übersättigtem Urin, welche zweifelsohne als „conditio sine qua non“ bei der Steinbildung definiert werden kann. Die *Matrixtheorie* dagegen basiert auf der primären Bildung hochmolekularer organischer Matrixkeime, an welche sich Harnsalze sekundär anlagern. Die *Inhibitormangeltheorie* macht einen Mangel an

kristallisationshemmenden Substanzen im Urin für die Steinbildung verantwortlich (Finlayson 1978, Berg 1985, Hautmann und Lutzeyer 1986).

Bei Überlegungen zur Lokalisation der Steinbildung wurde gezeigt, dass theoretisch während der renalen Passagezeit eine Bildung und Retention *freier Partikel* („*free-particle-theory*“) möglich ist. Diese können anschließend als Nidus für die Steinbildung dienen (Schulz et al. 1982, Kok und Khan 1994, Gohel und Au 2004).

Dagegen besagt die „*fixed-particle-theory*“, welche auf der Grundlage von Berechnungen zu den tubulären Dimensionen, Strömungsgeschwindigkeiten, Konzentrationverhältnissen und Wachstumsgeschwindigkeiten von Kristallaggregaten entwickelt wurde, dass eine Anhaftung kristalliner Partikel an das lumenale Epithel für die Lithogenese notwendig ist (Finlayson und Reid 1978, Hautmann und Lutzeyer 1986).

Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass CaOx-Kristalle an renale Zellen binden (Lieske et al. 1992, Lieske et al. 1999) und nach der Adhäsion internalisiert werden (Lieske und Toback 1993, Lieske et al. 1997). Bei einer Überladung der Zelle mit CaOx kann es schließlich im Sinne eine *Kristalltoxizität* zum Zelluntergang (Khan et al. 1999, Hirose et al. 2008) mit lokaler Entzündungsreaktion kommen (de Water et al. 2001, Asselman et al. 2003). Die durch diese Prozesse freigesetzten Membran- und Zellfragmente dienen nun ihrerseits als Nukleatoren einer interstitiellen Kalzifizierung (Straub und Hautmann 2006).

In diesem Zusammenhang erfährt auch die Theorie einer Steinbildung aus den erstmals in den 1930er-Jahren beschriebenen *Randall'schen Plaques* – subepitheliale interstitielle Kalkablagerungen im Bereich der Nierenpapillen (Randall 1937) – eine Renaissance (Low et al. 2000, Gambaro et al. 2004, Evan et al. 2006, Ryall 2008, Wendt-Nordahl et al. 2008).

Weiterhin wird in der neueren Literatur der Stellenwert des *oxidativen Stresses* auf die Integrität des renalen Epithels und damit der Steinbildung diskutiert (Huang et al. 2003, Cao et al. 2004, Itoh et al. 2005, Hirose et al. 2008).

Betrachtet man die vorgestellten Hypothesen der Harnsteinbildung, so scheint keine Allgemeingültigkeit zu haben. Eher handelt sich um ein Zusammenspiel vieler Faktoren, sodass je nach Steinart und Ort der Entstehung eine der Theorien die lithogenetischen Prozesse am besten erklärt.

Die wichtigste Frage für die Klinik bleibt allerdings die therapeutische Konsequenz – und hier bietet nach wie vor die *Kristallisationstheorie* mit ihren abgeklärten Gesetzmäßigkeiten der Harnübersättigung die effektivsten Lösungswege an (Berg 1985, Eichenauer 2003).

2.4.5. Risikofaktoren der CaOx-Urolithiasis

Neben den formalgenetischen Aspekten der Lithogenese existieren vielfältige kausalgenetische Risikofaktoren für die Steinbildung – der Harnstein selbst ist hierbei nur das *Symptom* einer Erkrankung multifaktorieller Genese (Berg 1985, Straub et al. 2005).

Die **primären Risikofaktoren** der Kalziumoxalatsteinbildung finden sich in einer exzessiven Übersättigung des Urins an lithogenen Kalzium- und Oxalationen sowie einem Mangel an Kristallisationsinhibitoren (Pak et al. 1977, Berg 1985).

Als **sekundäre Risikofaktoren** prädisponieren eine geringe Diurese, urodynamische Störungen, verminderter Harn-pH sowie eine pathologische Urinkomposition aufgrund eines *gestörten Metabolismus* zur CaOx-Steinbildung (Berg 1985, Berg und Bothor 1987).

Zu den metabolischen Störungen, die eine CaOx-Steinbildung begünstigen, zählt die *Hyperkalzurie*, welche absorptiven, resorptiven (vornehmlich bei Hyperparathyreodismus) und renalen Ursprungs sein kann (Coe und Kavalach 1974, Chu et al. 1975, Pak und Kaplan 1975, Berg und Bothor 1987, Bichler et al. 1994, Straub et al. 2005, Pak 2008).

Weiterhin die *Hyperoxalurie*, der hereditär bedingte Enzymdefekte des Oxalsäuremetabolismus (*Primäre Hyperoxalurie*) oder alimentäre Ursachen zugrunde liegen (Shepard et al 1960, Williams 1978, Berg 1990, Straub et al. 2005, Monico et al. 2008, Sikora et al. 2008). Es werden zwei autosomal-rezessiv vererbte Formen der Primären Hyperoxalurie unterschieden:

Der Oxalose Typ I („Glycolat-Typ“) liegt eine mangelnde oder fehlende Aktivität der leberspezifischen peroxisomalen Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) zugrunde. Aufgrund der gestörten Transaminierung wird Glyoxylat zu Oxalat oxidiert, oder zytosolisch durch Glyoxylatreduktase (GOR) in Glycolat reduziert. Demzufolge wird neben Oxalsäure auch vermehrt Glycolat im Urin ausgeschieden (Berg und Bothor 1987, Berg 1990, Gerok 2006).

Bei der Primären Hyperoxalurie Typ II („Glycerat-Typ“) bedingt ein Fehlen bzw. Defizit zytosolischer GOR eine Akkumulation von Glyoxylat und folglich dessen weiteren Abbau zu Oxalat. Da die GOR ebenfalls eine D-Glyceratdehydrogenase- und Hydroxypyruvatreduktase-Aktivität besitzt, wird bei Ausfall des Enzyms Hydroxypyruvat in L-Glycerat abgebaut, welches typischerweise neben der erhöhten Oxalsäure im Urin nachgewiesen werden kann (Berg und Bothor 1987, Berg 1990, Gerok 2006).

Abbildung 7 veranschaulicht die Biosynthesewege des Glyoxalatmetabolismus unter besonderer Berücksichtigung der notwendigen Coenzyme sowie der charakteristischen Enzymdefekte der Primären Hyperoxalurie (Berg 1990).

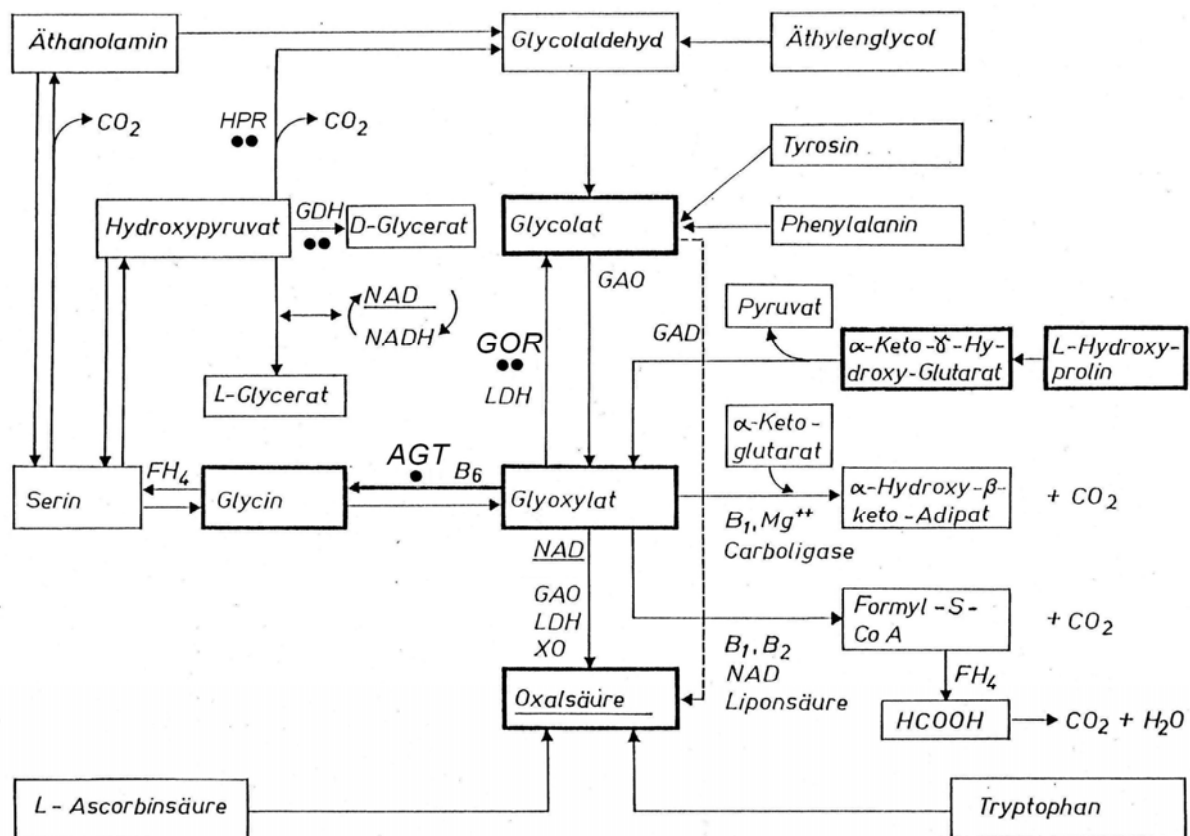


Abb.7: Biosynthesewege der Oxalsäure und Glyoxalatmetabolismus (schematische Darstellung): AGT Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase; GOR Glyoxylatreduktase; GDH D-Glyceratdehydrogenase; HPR Hydroxypyruvatreduktase; GAD Glycolatdehydrogenase; GAO Glycolatoxidase; LDH Lactatdehydrogenase; XO Xanthinoxidase; NAD Nicotinsäurediamid; B₁, B₂, B₆, FH₄ B-Vitamine; • Defizit/Fehlen von Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase → Primäre Hyperoxalurie Typ I; •• Defizit/Fehlen von Glyoxylatreduktase stimuliert Bildung von L-Glycerat und NAD → Primäre Hyperoxalurie Typ II

Sekundäre Hyperoxalurien entstehen bei Mangel an B-Vitaminen für den Glyoxalatmetabolismus (Gershoff et al. 1959, Berg und Bothor 1987, Straub et al. 2005) oder exzessiver Zufuhr von oxalatreicher pflanzlicher Kost bzw. tierischem Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Phenylalanin, Tyrosin und Hydroxyprolin (Massey und Sutton 1993, Siener und Hesse 2005, Khan et al. 2006).

Einen besonderen Stellenwert im Formenkreis der sekundären Hyperoxalurien nehmen die *entzündlichen Darmerkrankungen* (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue) oder Patienten nach *Dünndarmteilresektionen* ein, bei denen aufgrund der Fettmalabsorption mit einhergehender Kalkseifenbildung vermehrt freies Nahrungsoxalat resorbiert und renal ausgeschieden wird (Marangella et al. 1979, Hill 1982, Berg und Bothor 1987, Straub et al. 2005).

Ebenso wird bei mangelnder Kolonisierung des Darmes mit *Oxalobacter formigenes* und damit einhergehender vermehrter intestinaler Oxalatresorption ein höheres Risiko der Hyperoxalurie beobachtet (Duncan et al. 2002, Troxel et al. 2003, Mittal und Kumar 2004, Hatch et al. 2006, Hoppe et al. 2006, Sakhaee 2008).

Eine weitere stoffwechselbedingte Pathologie der Harnzusammensetzung ist die *Hyperuricosurie*, welche nicht nur Risikofaktor für die Harnsäuresteinbildung, sondern auch bedeutender Promotor der CaOx-Urolithiasis ist (Robertson und Peacock 1985, Pak et al. 2005). Pathophysiologisch ist Harnsäure häufig Ausgangspunkt einer heterogenen Kristallkeimbildung (Coe 1980) und vermag durch die Adsorption an hochmolekulare Inhibitoren deren Wirksamkeit zu verringern (Robertson et al. 1978, Grases et al. 1991).

Eine *Renale tubuläre Azidose (Typ1)* kann bei etwa 5% aller Patienten als Ursache für die Steinbildung diagnostiziert werden. Pathogenetisch liegt hier eine ungenügende Protonensekretion im Rahmen der Carboanhydrasereaktion im distalen Tubulussystem vor, sodass der Urin-pH trotz metabolischer Azidose nie unter 5,8 fällt. Begleitend mit der *Übersäuerung des Nephrons* findet man eine *Hyperkalzurie* und *Hypozytraturie*, welche sich klinisch in einer Nephrokalzinose und Harnsteinbildung manifestieren (Nagai et al. 1997, Rodriguez-Soriano 2000, Hautmann und Straub 2006, Evan et al. 2007).

Unter Verweis auf die epidemiologische Entwicklung in den Wohlstandsgesellschaften (Hesse et al. 2003), muss der Stellenwert des *Metabolischen Syndroms* als bedeutsamer stoffwechselbedingter Faktor in der

Kausalgenese der CaOx-Urolithiasis herausgehoben werden (Gohel und Au 2004, Siener und Hesse 2005, Hautmann und Straub 2006, Moe 2006, Knoll 2008).

Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen Harnsteinbildung und Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Gicht aufgezeigt werden (Siener et al. 2004b, Taylor et al. 2005, Pak et al. 2005, Lieske et al. 2006, Moe 2006, Losito et al. 2008). Der so genannte „*Westliche Lebensstil*“ – charakterisiert durch den Mangel an physischer Aktivität in Kombination mit hoher Energiezufuhr infolge des Überangebotes an fett-, eiweiß-, kohlehydrat- und purinreichen Nahrungsmitteln – ist in diesem Kontext als ein nicht unwesentlicher, metabolisch begründeter Risikofaktor für steigende Inzidenz der Urolithiasis zu nennen (Siener und Hesse 2005).

Als pathophysiologische Erklärung für das erhöhte Steinbildungsrisiko wird die mit dem Übergewicht assoziierte *Insulinresistenz* diskutiert, welche zu einer gestörten renalen Ammonium-Synthese mit einhergehender Harnübersäuerung führt (Abate et al. 2004, Taylor et al. 2005). Gestützt wird diese Annahme durch eine Studie an über 4500 adipösen Patienten mit erlebter Steinepisode, in welcher ein inverser Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Urin-pH aufgezeigt werden konnte (Maalouf et al. 2004).

Übersäuerter Urin wiederum führt zu *Hypozitraturie*, einem weiteren Risikofaktor der CaOx-Urolithiasis (Hamm 1990, Coe et al. 1992). Gleichzeitig bedingt der erniedrigte Urin-pH eine verminderte Dissoziation – und damit herabgesetzte komplexchemische Aktivität – des Zitrats (siehe Abb.11).

Verstärkend zu diesem Inhibitormangel resultiert aus der kompensatorischen Hyperinsulinämie im Rahmen der *Insulinresistenz* eine vermehrte Ausscheidung lithogenen Kalziums und forciert somit die CaOx-Steinbildung beträchtlich (Nowicki et al. 1998).

Neben den bereits erläuterten primären und sekundären Risikofaktoren existieren noch zahlreiche **ätiologische Faktoren** der CaOx-Steinbildung. Insbesondere die *familiäre Disposition* wird in der Literatur mit Angaben von 39% bis 55% als wichtiger Prädiktor für das Harnsteinbildungsrisiko eines Menschen diskutiert (Churchill et al. 1980, Ljunghall et al. 1985, Curhan et al. 1997). Außerdem konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen *negativen Stressoren* und der vermehrten Ausscheidung

lithogener Substanzen im Urin belegt werden (Brundig et al. 1979, Brundig et al. 1981a, Brundig et al. 1981b, Najem et al. 1997, Chrousos und Gold 1998).

Desweiteren üben z.B. Alter, Geschlecht, Rasse, Klima, Beruf- und Sozialstatus Einfluss auf das Harnsteinbildungsrisiko (Schneider et al. 1979, Schneider et al. 1980, Berg 1985, Whalley et al. 1999).

Abbildung 8 veranschaulicht die komplexen kausal- und formalgenetischen Zusammenhänge der CaOx-Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung der für die Steinbildung relevanten Risikofaktoren (Berg und Bothor 1987).

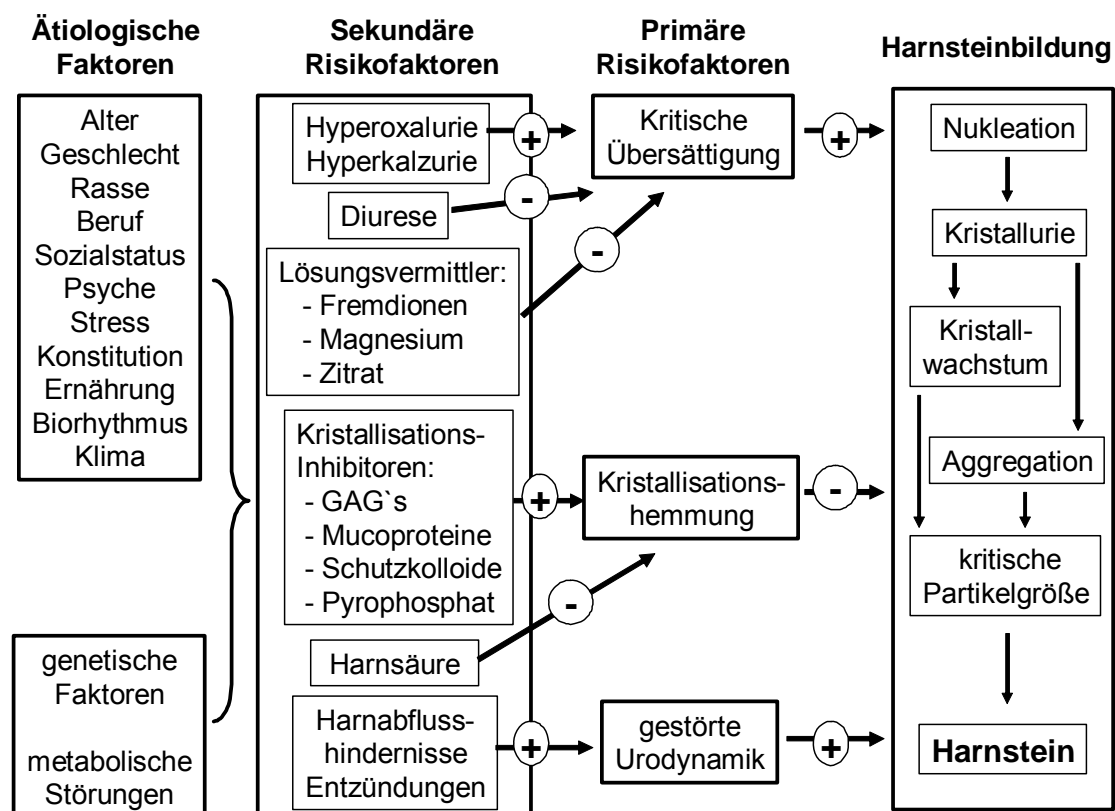


Abb.8: Schema der multifaktoriellen Genese von Kalziumoxalatsteinen

2.5. Symptome

Typische Erstmanifestation des Harnsteinleidens erfährt der Steinpatient durch eine akute Nierenkolik - gleichwohl ist das klinische Bild der Urolithiasis nicht zwangsläufig mit Koliken verbunden: Nierenparenchymsteine, ruhende Kelchsteine oder Konkrementen in Ureter- oder Blasendivertikeln können durchaus ohne Beschwerden entstehen (Straub und Hautmann 2006).

Eine Kolik - charakterisiert durch plötzlich und krampfartig auftretenden wehenartigen Schmerz - entsteht, wenn ein Nierenstein in den Ureter eintritt. Verantwortlich für die Schmerzen ist eine Dilatation des obstruierten Hohlsystems mit nachfolgender Dehnung von Schmerzrezeptoren. Weiterhin führen lokale Irritationen der Harnleiterwand zur Tonuserhöhung, Mikrohämaturie, Ödembildung und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Straub und Hautmann 2006). Die Schmerzausstrahlung ist abhängig von der Lage des obstruierenden Konkrementes: vom Nierenlager entlang des Harnleiters in die Blasenregion, das Genital oder die Oberschenkelinnenseite. Klassisch beschreibt der Patient den stärksten „wandernden Schmerz“. Vom äußeren Aspekt wirkt er unruhig und agitiert, ist blass und kaltschweißig, klagt über Übelkeit und Erbrechen (Straub und Hautmann 2006). Häufigste Komplikation im Rahmen einer Harnwegsverlegung durch Urolithen ist die obstruktive Pyelonephritis, welche als akut lebensbedrohliche Erkrankung in einer Urosepsis münden kann. Kardinalsymptome sind Flankenschmerz, hohes Fieber mit Schüttelfrost und Oligo- bzw. Anurie (Eichenauer 2003).

2.6. Diagnostik

Prinzipielle Ziele der ärztlichen Diagnostik bei Verdacht auf Urolithiasis liegen in der *Diagnosestellung* einer Harnsteinerkrankung, der Feststellung der Harnsteinart durch *Steinanalyse* und der Diagnose einer *metabolischen Grunderkrankung*, die zur Steinbildung geführt hat (Straub und Hautmann 2006).

Allerdings ist eine umfassende Abklärung jedes Patienten aus gesundheitsökonomischen Gründen nicht sinnvoll, da mehr als 50% allenfalls einen Rezidivstein während ihres Lebens bilden (Strohmaier 2000). Eine Risikostratifizierung in *Niedrig-* und *Hochrisikogruppe* ist angebracht (Straub et al. 2005, Hesse und Straub 2006).

Zur Hochrisikogruppe zählen vor allem: stark rezidivierende Steinbildner, Kinder und Jugendliche, Infektsteinbildner, Patienten mit Einzelnierensituation, Menschen mit gastrointestinalen Erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue), eine positive Familienanamnese oder genetisch determinierte Steinbildner (Straub et al. 2005).

Abbildung 9 veranschaulicht einen Algorithmus zur angemessenen metabolischen Diagnostik nach einem Steinereignis in der urologischen Praxis (Hesse und Straub 2006).

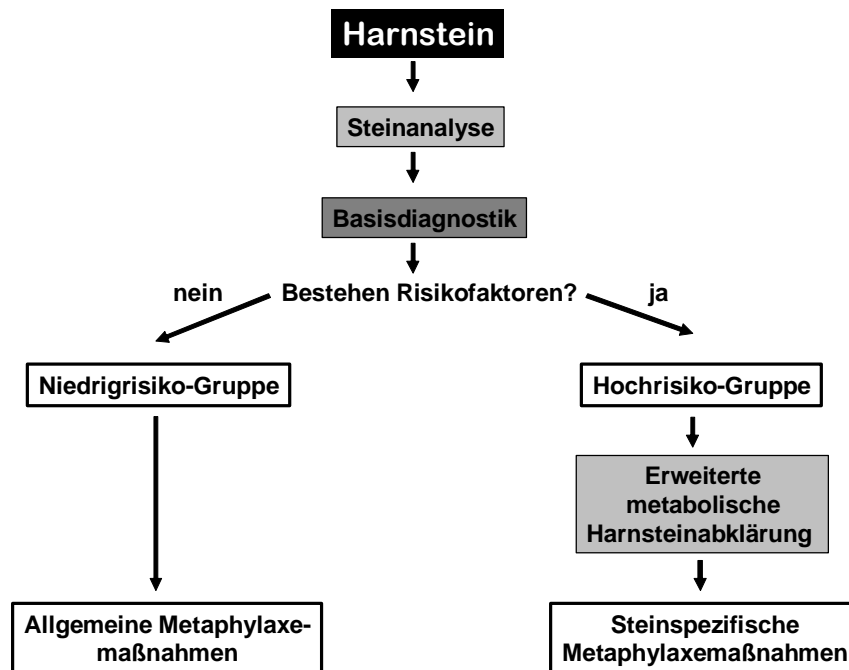


Abb.9: Algorithmus zur angemessenen metabolischen Diagnostik nach einem Harnsteinereignis

2.6.1. Basisdiagnostik

Eine exakte Anamnese – einschließlich des Erfragens früherer Steinereignisse, der Ernährungs-, Medikamenten- und Familienanamnese – ist der erste Schritt zur Aufdeckung des individuellen Steinbildungsrisikos. Im Rahmen der klinischen Untersuchung inklusive Sonographie zeigt sich, ob eine Harntransportstörung vorliegt. Das Blutlabor beschränkt sich auf ein Minimum an Laborwerten (Blutbild, Kreatinin, Kalzium, Harnsäure) zum Screening schwerer metabolischer Störungen. Der Urinstatus wird routinemäßig mit einem Schnellteststäbchen (Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, Eiweiß, pH-Wert, spezifisches Gewicht) durchgeführt. Bei positiven Infektzeichen muss eine Urinkultur zum Keimnachweis angefertigt werden (Straub et al. 2005).

Außerdem sollen Patienten bei jeder Steinepisode ihren Urin sieben – aufgefangene Harnsteine müssen asserviert und der *Steinanalyse* zugeführt werden (Straub et al. 2005, Hautmann und Straub 2006).

2.6.2. Steinartspezifische, metabolische Diagnostik

Die Indikation für eine *erweiterte metabolische* Harnsteinabklärung wird bei Patienten der Hochrisikogruppe gestellt. Das weitere Vorgehen richtet sich hierbei nach der Steinanalyse. Tabelle 1 veranschaulicht das metabolische Abklärungsprogramm bei Risikopatienten mit Kalziumoxalat-Urolithiasis (Straub et al. 2005).

Tab.1: Steinspezifische metabolische Diagnostik bei CaOx-Urolithiasis.

KALZIUMOXALATSTEIN	
Basisdiagnostik +	
Blut	<ul style="list-style-type: none"> – Parathormon (bei erhöhtem Kalzium) – Blutgasanalyse (bei Kindern) – Natrium – Kalium – Chlorid
Urin	<ul style="list-style-type: none"> – Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, wenigstens vier circadiane Einzelmessungen) – 2 mal 24h-Sammelurin (Volumen, Dichte, Urin-pH, Kalzium, Oxalat, Harnsäure, Magnesium, Zitrat)

Für die spezifische metabolische Diagnostik anderer Steinspezies sei hier auf die 2005 im *World Journal of Urology* vorab publizierten *Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis des Arbeitskreises "Harnsteine" der Akademie der Deutschen Urologen und dem Arbeitskreis "Endourologie und Steinerkrankung" der Österreichischen Gesellschaft für Urologie* verwiesen (Straub et al. 2005).

Bei unbekannter Steinart mit sonographischem Steinnachweis kann ein Spiral-CT durch Bestimmung der Hounsfield-Einheiten richtungsweisend sein (Eichenauer 2003, Straub et al. 2005).

2.6.3. Risikoformeln

Die primären oder formalgenetischen Risikofaktoren der Harnsteinbildung finden sich zum einen in der exzessiven Übersättigung an lithogenen Ionen im Urin, zum

anderen in einem Mangel an Kristallisationsinhibitoren. Das Ungleichgewicht dieser Faktoren zu kausalgenetischen Einflussgrößen – insbesondere Harnvolumen und pH-Wert – bestimmt die thermodynamische Antriebskraft sowie die Kinetik der Kristallisation (Finlayson 1978, Berg 1985, Robertson und Peacock 1985).

Bei etwa zwei Drittel der Kalziumoxalatsteinbildner liegen die Urin- und Serumwerte lithogenetisch bedeutsamer Substanzen allerdings noch in den Grenzen der Normbereiche (sog. idiopathische Steinerkrankung) – konkrete metabolische Störungen lassen sich anhand des klinischen Routinelabors nur in 30% der Fälle nachweisen (Peacock und Robertson 1979). Das besondere Problem der Kalziumoxalat-Urolithiasis liegt, vor allem unter dem Gesichtspunkt einer wirksamen Metaphylaxe, an einem wenig effizienten Regime diagnostischer Möglichkeiten begründet (Berg et al. 1990, Laube und Pullmann 2006).

Zur besseren Beschreibung und Klassifizierung des Kalziumoxalat-Kristallisationsrisikos im Urin wurden in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Formeln und Verfahren mit unterschiedlicher Herangehensweise beschrieben – der rechnerisch ermittelte *Saturation-inhibition Index* (Robertson et al. 1976) bzw. die Jenaer *Diskriminanzfunktionen* (Brundig et al. 1980, Berg et al. 1983, Haerting et al. 1988, Berg et al. 1990), *Gelmodelle zur Messung der Inhibitoraktivität* (Bothor et al. 1982, Achilles et al. 1983, Schneider et al. 1983, Achilles 1987) oder die experimentellen Untersuchungen zur Kristallisation von CaOx durch *turbidimetrische Titration der Oxalattoleranz* (Briellmann et al. 1985, Briellmann et al. 1987, Berg et al. 1990) – um nur einige zu nennen.

Ziele dieser Bemühungen waren, gesunde Personen besser von CaOx-Steinbildnern zu trennen und – im Sinne einer verbesserten Metaphylaxe – geeignete Indizes für Therapieverlaufskontrolle sowie Vorhersage des Rezidivrisikos in Anbetracht der multifaktoriellen Harnsteingenese zu gewinnen. Die Evaluierung der individuellen Ursachen der Harnsteinbildung sowie eine verbesserte Harnsteindispensaire ist nicht nur unter medizinisch-ökonomischen Aspekten von größter klinischer Relevanz, sondern wird auch von dem Großteil der Harnsteinpatienten geschätzt (Straub et al. 2005, Tiselius 2006, Hesse und Straub 2006, Strohmaier 2006).

Eine gute Zusammenfassung, Klassifizierung und Charakterisierung der in der Praxis geläufigen Methoden wurde von Tiselius in einem Review bezüglich dieses Themas publiziert (Tiselius 1997).

Der gebräuchlichste Index ist das *Ionen-Aktivitätsprodukt für Kalziumoxalat* (AP_{CaOx}) nach Tiselius (Tiselius 1984) – eine Formel, die fünf lithogenetisch relevante Parameter (Volumen, renale Exkretionswerte von Kalzium, Oxalsäure, Magnesium und Zitrat im 24h-Sammelurin) hinsichtlich ihres promotorischen und inhibitorischen Einflusses auf die CaOx-Kristallisation gegenüberstellt. Ein Wert von $AP_{CaOx} \geq 1$ weist mit einer Sensitivität von 55% auf ein erhöhtes Steinbildungsrisiko hin, die Spezifität beträgt 87% (Laube et al 2004).

Der derzeit komplexeste Urinanalysen-basierte Index – die *Relative Übersättigung* für Kalziumoxalat (RSS) – wird rechnergestützt durch die Eingabe einer Vielzahl von Harnparametern ermittelt. Die iterative Berechnung dieses Wertes erfolgt mit Hilfe des EQUIL2-Programms auf Grundlage der bekannten physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten der Kristallisation (Finlayson 1978, Werness et al. 1985). Der Cut-off von $RSS=3,5$ trennt mit einer Sensitivität von 65% und Spezifität von 78% CaOx-Steinbildner von Gesunden (Laube et al. 2004).

Nachteil dieser Verfahren ist die mangelnde Reflektion der komplexen makromolekularen und ionischen Interaktionen im Rahmen der Biomineralisation: So erfährt der Urin vor jeder laborchemischen Bestimmung der für die Lithogenese relevanten Einzelparameter eine spezielle Aufbereitung (z.B.: Zentrifugation, Verdünnung, pH-Einstellung, u.a.), und entspricht somit nicht mehr seiner nativen Zusammensetzung. Außerdem geht insbesondere die makromolekulare Inhibitorfraktion – welche für 80-90% der gesamtinhibitorischen Aktivität verantwortlich ist (Koide et al. 1981, Hautmann und Lutzeyer 1986) – nicht in die Berechnung des Harnsteinbildungsrisikos ein (Laube et al. 2000, Laube und Pullmann 2006).

Ein neuer kausalistischer Ansatz zur Lösung dieses Dilemmas wurde von Laube et al. in der Abteilung für Experimentelle Urologie der Universität Bonn entwickelt und erstmals im Jahr 2000 publiziert (Laube et al. 2000).

Der dort vorgestellte *BONN-Risk-Index (BRI)* beschreibt das Kristallisationsrisiko für CaOx im unbehandelten nativen Urin ohne unmittelbare Kenntnis der an der Kristallisation beteiligten Einzelparameter. Er definiert sich aus dem Quotienten der

Konzentration freien Kalziums $[Ca^{2+}]$ im Urin und der Menge an zutitriertem Oxalat (Ox^{2-}) – bis zum photometrischen Nachweis derart provozierten Kalziumoxalat-kristallisation (Laube et al. 2000).

Abbildung 10 veranschaulicht den hyperbolischen Zusammenhang zwischen $[Ca^{2+}]$ und (Ox^{2-}) bei CaOx-Steinbildnern und Gesunden. Der BRI definiert sich aus der Gleichung: $BRI = [Ca^{2+}] / (Ox^{2-})$, seine Einheit ist $[l^{-1}]$, ein Wert von $BRI = 1 l^{-1}$ dient mit einer Sensitivität von 80% und Spezifität von 70% als Cut-off (Laube et al. 2004).

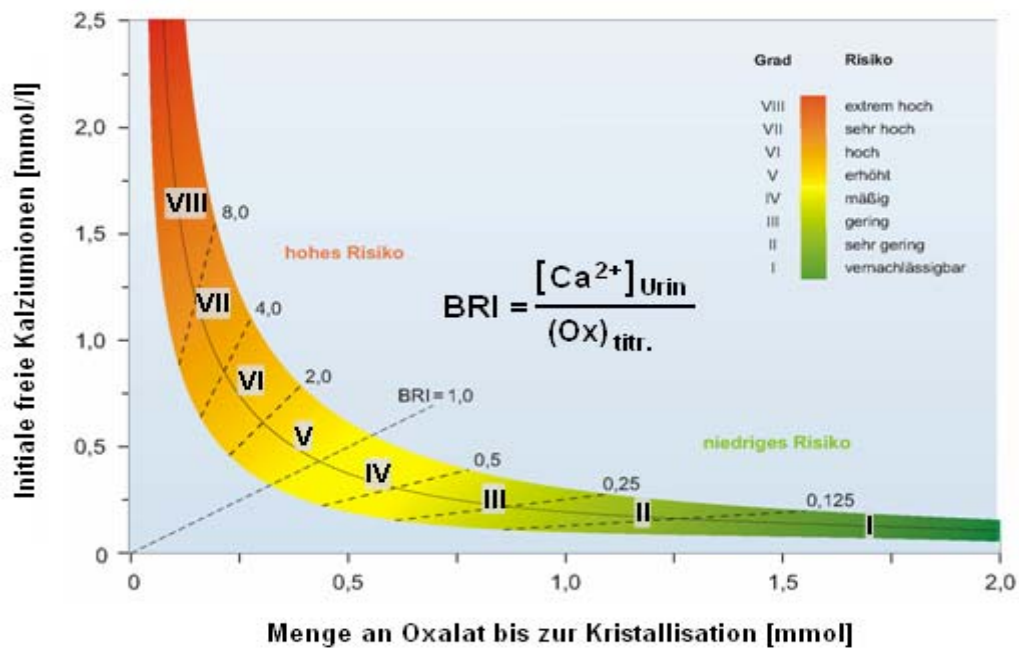


Abb.10: Hyperbolischer Zusammenhang zwischen der Konzentration von freiem Kalzium im Urin und der Menge an zutitriertem Oxalat mit entsprechenden Risikointervallen für den BRI.

Zur Klassifikation des Kristallisationsrisikos für CaOx wurde unter Berücksichtigung der in Abbildung 10 dargestellten BRI-Hyperbel eine logarithmische Einteilung in acht Risikointervalle vorgenommen (Laube et al. 2004):

Tab.2: Nomenklatur des BRI

BRI-Intervall [l^{-1}]	Kristallisationsrisiko	Grad
$BRI < 0,125$	vernachlässigbar	I
$0,125 \leq BRI < 0,25$	sehr gering	II
$0,25 \leq BRI < 0,5$	gering	III
$0,5 \leq BRI < 1$	mäßig	IV
$1 \leq BRI < 2$	erhöht	V
$2 \leq BRI < 4$	hoch	VI
$4 \leq BRI < 8$	sehr hoch	VII
$BRI \geq 8$	extrem	VIII

Obgleich der BRI durch nur 2 Parameter bestimmt wird, vermag das Verfahren zwischen den Urinen von Gesunden und CaOx-Steinbildnern zu unterscheiden (Laube et al. 2000, Laube et al. 2004, Lewandowski et al. 2005, Kavanagh und Laube 2006, Porowski et al. 2008) und besitzt diesbezüglich eine größere Trennschärfe als die beiden zuvor erläuterten Risikoindices AP_{CaOx} und RSS (Laube et al. 2004).

Die prinzipielle Einfachheit und der Beitrag *aller* Urinbestandteile zum Ergebnis dieses In-vitro-Tests erklären den BRI zu einem idealen Marker für das gestörte Gleichgewicht zwischen Promotoren und Inhibitoren der CaOx-Steinbildung (Laube et al. 2003, Laube et al. 2004).

Zur Etablierung des Verfahrens in der urologischen Routine wurde ein Messgerät entwickelt, welches schnell und bei geringem Arbeits- und Materialaufwand den BRI von Urinen ermittelt. In den vergangenen Monaten erreichte dieser so genannte UROLIZER[®] (siehe Methodik) Marktreife und wurde der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität für eine Pilotstudie zur Verfügung gestellt.

2.7. Therapie

Die nachfolgenden Therapieempfehlungen verstehen sich als kurzer Überblick der Guidelines der *European Association of Urology* (Tiselius et al. 2006) und der 2005 im *World Journal of Urology* vorab veröffentlichten *Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis* des Arbeitskreises „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen und dem Arbeitskreis „Endourologie und Steinerkrankung“ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (Straub et al. 2005).

2.7.1. Behandlung einer akuten Steinkolik

Der Kolikschmerz im Rahmen einer Urolithiasis gehört zu den stärksten Schmerzzuständen, die symptomatisch behandelt werden – daher ist eine Abklärung eventueller abdomineller Prozesse vor jeder Analgetikagabe unabdinglich (Straub und Hautmann 2006).

Zum Durchbrechen der akuten Schmerzsituation ist ein i.v. Spasmoanalgetikum wie Metamizol[®], gegebenenfalls unterstützt durch ein weiteres NSAR angezeigt – hierbei ist Diclofenac[®] Mittel der Wahl (Laerum et al. 1995, Lundstam et al. 1982). Zur

Vermeidung wiederkehrender Koliken sollte die Analgesie für sieben Tage fortgesetzt werden (Cohen et al. 1998). Bei nicht zu kontrollierenden Koliken, muss auf zentral wirkende Analgetika (z.B. Pethidin®, Piritramid®) zurückgegriffen werden. Aufgrund der Pathophysiologie der Kolik muss bei therapierefraktären Schmerzen eine Harnableitung mittels Ureterstent oder perkutaner Nephrostomie erfolgen.

2.7.2. Aktive Steinentfernung

Etwa 80% aller Konkreme bis 5mm im Durchmesser sind bei optimaler Spasmoanalgesie und unterstützender physikalischer Mobilisation spontan abgangsfähig. Sollte sich nach einer Woche kein Erfolg einstellen oder Kontraindikationen für eine konservative Steinaustreibung bestehen, werden interventionelle Maßnahmen erforderlich (Straub und Hautmann 2006). Prinzipiell stehen ESWL, endourologische Verfahren (URS, PCNL) und die offene Operation zur Verfügung. Für die jeweiligen Prinzipien, Indikationen und Kontraindikationen sei hier nur auf die Leitlinien verwiesen (Straub et al. 2005, Tiselius et al. 2006).

2.7.3. Allgemeine Metaphylaxe bei CaOx-Urolithiasis

Vor jeder medikamentösen Therapie sollten die Patienten zu konservativen Maßnahmen animiert werden. Es ist auf eine über den Tag erhöhte Flüssigkeitsaufnahme mit dem Ziel der Harnverdünnung zu achten (Borghi et al. 1999, Siener und Hesse 2003) – hierzu eignen sich insbesondere harnalkalisierende Getränke wie bikarbonatreiche Mineralwässer oder Zitrus-säfte (Hesse et al. 1993, Siener et al. 2004a).

Eine ausgewogene Diät und erhöhte Ballaststoffzufuhr sind empfehlenswert. Vor dem exzessiven Verzehr von oxalsäurehaltigen Nahrungsmitteln wie Spinat, Rhabarber und Kakao ist dagegen zu warnen (Ebisuno et al. 1991, Hesse et al. 1996, Hess et al. 1999).

Außerdem sollte auf übermäßige Zufuhr von tierischem Protein, Purinen und Kochsalz verzichtet werden (Coe 1983, Robertson 1987, Hofbauer und Zechner 1988, Holmes et al. 1993, Cappuccio et al. 2000).

Auch die exzessive Supplementierung von Vitamin C (über 4g pro Tag) erhöht das Risiko, CaOx-Steine zu bilden (Auer et al. 1998).

Auf eine gesunde Lebensweise mit ausreichend körperlicher Aktivität und den bekannten Zusammenhang zwischen Urolithiasis und Metabolischem Syndrom wird erneut verwiesen (Taylor et al. 2005, Siener und Hesse 2005, Hautmann und Straub 2006, Moe 2006, Siener 2008, Knoll 2008).

2.7.4. Pharmakologische Metaphylaxe bei CaOx-Urolithiasis

Die folgende Auflistung angewandter Medikamente in der Sekundärprophylaxe der CaOx-Urolithiasis erläutert kurz die gebräuchlichsten Pharmaka in der urologischen Praxis, versteht sich aber keinesfalls als vollständig. Für Nebenwirkungen und Kontraindikationen sei auf die Leitlinien verwiesen (Straub et al. 2005, Tiselius et al. 2006).

1. *Thiaziddiuretika*: Medikamente dieser Wirkstoffgruppe wurden ursprünglich zur Behandlung der Hypertonie entwickelt. Ihre diuretische Wirkung beruht auf der reversiblen Hemmung von luminalen Na-Cl-Symportern im proximalen und distalen Nephron. Die erniedrigte Natriumkonzentration in den Tubuluszellen aktiviert einen basolateralen Na-Ca-Antiporter, der Natrium im Austausch gegen Kalzium in die Zellen pumpt. Die nunmehr geringe intrazelluläre Kalziumkonzentration führt zu einer gesteigerten Rückresorption aus dem Harn (Constanzo und Windhager 1978, Lüllmann 2006).

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1970 (Yendt 1970), wurde der klinische Effekt in mehreren Studien bewiesen (Brocks et al. 1981, Laerum und Larsen 1984, Borghi et al. 1993).

2. *Alkalizitrate*: Die Behandlung mit Alkalizitraten erfolgt mit dem Ziel einer Harnalkalisierung und vermehrten Zitratexkretion. Die applizierten Alkaliionen greifen direkt in den Säure-/Basenhaushalt ein und verursachen eine milde metabolische Alkalose. Hierdurch wird der intrazelluläre Zitratabbau in den Nierentubuli gehemmt und folglich mehr Zitrat, aber auch basische Äquivalente ausgeschieden (Rinnab et al. 2004, Berg und Bechler 2008).

Zitrat wiederum ist ein wirkungsvoller Inhibitor des Kristallwachstums und der Aggregation (Tiselius et al. 1993). Der klinische Nutzen wurde in einer Vielzahl an Studien belegt (Barcelo et al. 1993, Soygur et al. 2002). Abbildung 11

veranschaulicht die pH-Abhängigkeit der Alkalizitrattherapie zur komplexchemischen Bindung von Kalzium im Urin (Berg und Bechler 2008).

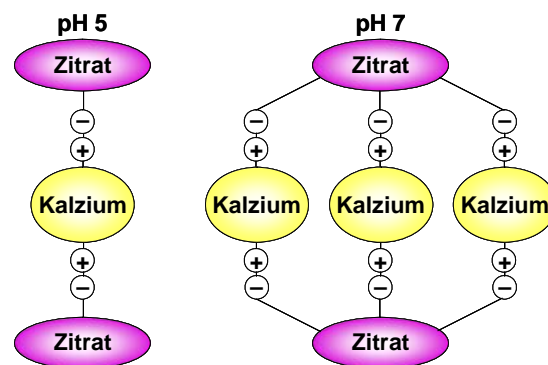


Abb. 11: pH-Abhängigkeit der komplexchemischen Bindung von Zitrat und Kalziumionen

3. *Magnesium*: Es ist belegt, dass eine verstärkte Magnesiumexkretion das Ionenaktivitätsprodukt von CaOx senkt und eventuell die Zitratausscheidung verstärkt (Schwartz et al. 2001). Oral appliziertes Magnesium bindet enterales Oxalat und verzögert somit dessen Absorption (Berg et al. 1986, Berg et al. 1994, Voss et al. 2004). Der klinische Nutzen von Magnesium ist demgegenüber nicht eindeutig belegt (Churchill 1987, Pearle et al. 1999) – empfohlen wird daher die Kombinationstherapie mit Thiaziden im Rahmen einer Hyperkalzurie (Tiselius et al. 2006).
4. *Allopurinol*: Dieses Uricostatikum hemmt das Enzym Xanthinoxidase, wodurch der Abbau von Purinen blockiert wird. Somit gelangt auch weniger lithogene Harnsäure in die ableitenden Harnwege (Robertson et al. 1978, Coe 1983). Der klinische Nutzen bei Hyperuricosurikern mit CaOx-Lithiasis ist belegt (Coe und Raisz 1973, Favus und Coe 1980). In der jüngeren Literatur konnte außerdem gezeigt werden, dass Allopurinol als „Radikalfänger“ oxidativen Stress und damit einhergehenden Endothelschäden entgegenwirkt und somit das Risiko einer CaOx-Steinbildung senkt (Yasui et al. 2001, Gohel und Au 2004).

3. Ziele der Arbeit

Vorraussetzungen für die erfolgreiche Therapie des Harnsteinleidens sind eine regelmäßige Kontrolle der Urinzusammensetzung und individuell abgestimmte Metaphylaxemaßnahmen. Bislang wird das Steinbildungsrisiko in der täglichen Routine anhand laborchemisch ermittelter Einzelparameter abgeschätzt oder durch aufwändige Risikoformeln berechnet. Allerdings reflektieren diese Methoden nur ungenügend die komplexen Zusammenhänge der Biomineralisation und somit das tatsächliche Steinbildungsrisiko.

Der UROLIZER[®] ist ein innovatives Diagnostikum, das durch einen In-vitro-Schnelltest den BONN-Risk-Index unbehandelter Urine ermittelt und somit deren Kristallisationsrisiko für Kalziumoxalat schnell und ohne großen labortechnischen Aufwand bestimmt.

Ziel dieser Arbeit war es, das Gerät in einer klinischen *Anwenderstudie* hinsichtlich seiner *analytischen* und *diagnostischen Relevanz* in der täglichen Routine der Harnsteindispensaire zu evaluieren. Hierzu liegen bisher keinerlei publizierte Daten vor.

Im Rahmen der analytischen Validierung sollte die Reproduzierbarkeit der Messungen und die Lagerungsstabilität der Urine untersucht werden. Außerdem sollte die Korrelation des Verfahrens bezüglich der gebräuchlichen Risikoindizes AP_{CaOx} und RSS überprüft werden.

Zur Beurteilung der diagnostischen Relevanz wurde das Gerät parallel zum klinischen Routinelabor in der metabolischen Steindiagnostik eingesetzt, um sowohl das Grundrisiko in zwei Patientengruppen zu beschreiben, als auch den Therapieerfolg eingeleiteter Metaphylaxemaßnahmen zu verfolgen.

Um Daten zur Berechnung der diagnostischen Spezifität und Sensitivität noch unbehandelter Personen zu gewinnen, wurde weiterhin ein UROLIZER[®] in einer urologischen Praxis eingesetzt, und die Resultate dieser BRI-Bestimmungen zur Auswertung an das Forschungslabor der Urologischen Universitätsklinik Jena weitergeleitet.

4. Methodik

4.1. Patienten

Für diese Studie wurden die 24h-SU von 51 rezidivierenden CaOx-Steinbildnern aus dem Einzugsgebiet der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena gesammelt und zweizeitig – vor Beginn metaphylaktischer Maßnahmen sowie nach dreimonatiger Therapie – hinsichtlich ihrer Lithogenität analysiert. Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren:

- erwiesene rezidivierende CaOx-Steinbildung (Steinanalyse)
- Status nach erfolgreicher Steinsanierung
- Ausschluss eines akuten Harnwegsinfektes (Urinstreifentest)
- bereits bekannte Patienten aus der Steindispensaire-Sprechstunde

Nach eingehender Untersuchung und Aufklärung aller Studienteilnehmer in der Steinsprechstunde, wurden die Patienten bezüglich der Ergebnisse der initialen metabolischen Harnanalyse (24h-SU) in 2 Gruppen eingeteilt:

- 1.) 27 Patienten (19 Männer, Alter: 57 ± 3 Jahre; 8 Frauen, Alter: 56 ± 21 Jahre) zeigten moderate Kalziumexkretionen bis 8mmol/d („milde Hyperkalzurie“), eine Hypozitraturie (Zitrat im 24h-SU $< 2,5$ mmol/d) oder einen pH-Wert im 24h-SU unterhalb des optimalen Bereiches von pH 6,5 bis 7,0 im Rahmen der Kalziumoxalatstein-Metaphylaxe. (siehe Anhang, Tab. I).
- 2.) 24 Patienten (16 Männer; Alter: 54 ± 11 Jahre; 8 Frauen, Alter: 57 ± 11 Jahre) zeigten eine Hyperkalzurie mit Kalziumexkretionen von über 8mmol/d (siehe Anhang, Tab. II).

Die Patienten wurden gemäß den *Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis des Arbeitskreises "Harnsteine" der Akademie der Deutschen Urologen* (Straub et al. 2005) behandelt.

Mitglieder der *Gruppe 1* bekamen mit dem Ziel der Harnalkalisierung und verstärkter Zitratausscheidung das Alkalizitrat Blemaren® (Kaliumhydrogenkarbonat, Zitronensäure, Natriumzitrat) verabreicht. Die Patienten wurden aufgefordert, ihren

Harn-pH durch die in der Medikamentenpackung mitgelieferten Indikatorpapierstreifen (Bereich: $5,4 < \text{pH} < 7,4$) bei jeder Miktio zu überprüfen, um so ihre individuell nötige Dosis des Medikaments festzustellen. Unter dieser Metaphylaxemaßnahme sollte der Urin-pH stets Werte zwischen 6,5 und 7,2 erreichen. Ab einem Urin-pH von über 7,2 ist an die Möglichkeit einer Ausfällung von Phosphaten zu denken.

Die *Gruppe 2* wurde entsprechend der Leitlinien mit Hydrochlorothiaziden (HCT) zur Senkung der renalen Kalziumausscheidung therapiert. Es wurden jeweils 12,5mg HCT morgens und abends angesetzt, bei ausgeprägter Hyperkalzurie ($\text{Ca im 24h-SU} > 10 \text{ mmol/d}$) wurde eine dritte Dosis von 12,5mg zu Mittag verordnet.

4.2. Methoden und Datengewinnung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der Dispensaire-Sprechstunde der Poliklinik der Urologischen Universitätsklinik Jena nach erfolgreicher Steinsanierung bzw. spontanem Steinabgang.

Der native Urin wurde durch die Patienten eine Woche vor Sprechstundentermin gemäß *Vorschrift für 24h-SU* (siehe Anhang) in den dafür vorgesehenen 2l-Behältnissen gesammelt, und unmittelbar nach Ablauf der Sammelperiode in der Klinik abgegeben.

Harnwegsinfekte wurden durch einen Urinstreifentest (Combur¹⁰Test®, Roche Diagnostics; negativ für Leukozyturie und Nitrite) ausgeschlossen.

Zusätzlich zur metabolischen Sammelurinalanalytik bei Harnsteinrisikopatienten im Rahmen der Steinsprechstunde, wurden parallel im Forschungslabor BRI-Bestimmungen mit dem UROLIZER® durchgeführt.

Zur *Evaluierung der analytischen Relevanz* des Gerätes erfolgten bei 37 Urinproben Serienmessungen ($n=6$) in unmittelbarer Abfolge – mit dem Ziel einer Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Messung. Aufgrund einer im klinischen Alltag wünschenswerten Lagerungsstabilität von Urinen, wurden außerdem bei 30 Urinen BRI-Bestimmungen direkt bei Eingang sowie nach 24h-Lagerung – bei Zimmertemperatur ($T=24 \pm 1^\circ\text{C}$) und im Kühlschrank ($T=4 \pm 1^\circ\text{C}$) – durchgeführt.

Zur Beurteilung der *diagnostischen Wertigkeit* des Verfahrens wurden bei allen Patienten Urinalanalysen vor und unter dem jeweiligen Metaphylaxeregime angefertigt

(Versendung von Urinproben in üblichen Urinmonovetten in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Jena). Die laborchemisch ermittelten lithogenetisch relevanten Einzelparameter (Na, K, Ca, Cl, Mg, PO₄, HS, Ox, ZS, Krea) sowie Harnvolumen, -dichte und -pH wurden in Risikoformeln (AP_{CaOx} und RSS) verrechnet:

Das *Ionenaktivitätsprodukt für Kalziumoxalat* (AP_{CaOx}) (Tiselius 1984) stellt 5 Harnparameter hinsichtlich ihres promotorischen oder inhibitorischen Einflusses auf die CaOx-Kristallisation in folgender Formel gegenüber:

$$AP_{CaOx} = \frac{1,9 \times Ca^{0,84} \times Ox}{ZS^{0,22} \times Mg^{0,12} \times 24hV^{1,3}} \quad [\text{Exkretionswerte; in mmol/d}]$$

Der weitaus komplexere Urinalysen-basierte Index – die *Relative Übersättigung für Kalziumoxalat* (RSS) – wurde rechnergestützt durch die Eingabe der 13 ermittelten Harnparameter (Konzentrationsangaben; in mmol/l) bestimmt. Die iterative Berechnung dieses Wertes erfolgte mit Hilfe des EQUIL2-Programms auf Grundlage der physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten der Kristallisation (Finlayson 1978, Werness et al. 1985).

Um Aussagen bezüglich der diagnostischen Sensitivität bei erstmaligen CaOx-Steinbildnern sowie auch zur Spezifität treffen zu können, wurden in einer urologischen Praxis (Dr. Hausschild, Hamburg) BRI-Bestimmungen an 31 Nichtsteinbildnern sowie 34 Patienten mit neu aufgetretener CaOx-Urolithiasis durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Erhebung wurden an das Forschungslabor der Urologischen Universitätsklinik Jena weitergeleitet.

4.3. Die Bestimmung des BRI mit dem UROLIZER®

Der UROLIZER® (Entwicklung: NTTF GmbH, Rheinbreitbach; Vertrieb: Raumedic AG, Helmbrechts; siehe Abb. 12) ist ein zertifiziertes Medizinprodukt, trägt die Kennzeichnung CE gemäß Richtlinie 98/79/E, ist funktentstört nach DIN EN 61326, nach DIN EN 61010 ausgeführt und in Schutzklasse I eingeordnet. Als kompaktes In-vitro-Diagnostikum soll er schnell, präzise und ohne präoperativen Aufwand den BRI von Patientenurinen bestimmen.



Abb.12: UROLIZER®



Abb.13: Lichtleiter mit Ansaugkapillare für Urin

Die Menüführung über das Bedienelement ist selbsterklärend, die Anzeige der gemessenen Werte (Ca^{2+} , BRI, pH) erfolgt über ein Display. Steuerung sowie Überwachung der Gerätemechanik, Messwertaufnahme und BRI-Berechnung übernimmt ein Mikroprozessor. Der UROLIZER® selbst führt keine Diagnoseauswertung durch.

Zum Lieferumfang des Gerätes gehören ein austauschbares Reagenzien-Kit mit Spül- und Ammoniumoxalatlösungen sowie einer separaten Flasche mit „Kontrollflüssigkeit“ (definierter pH-Wert und Ca^{2+} -Konzentration) für die turnusmäßige Überprüfung der ionensensitiven Elektroden. Weiterhin – als Einwegmaterial – skalierte Urinbecher (120ml) und Lichtleiter. Letztere dienen im Verlauf der Messung zugleich als Ansaugvorrichtung für den Urin, Rührwerk und zur Lichttransmission (Abb. 13).

Zur BRI-Bestimmung folgt man den Anweisungen auf dem Display des UROLIZER®. Es werden zirka 80ml des nativen Urins in einen Urinbecher gefüllt und in das Gerät gestellt, anschließend ein Lichtleiter in die vorgesehene Halterung eingebracht und die Messung über das Eingabefeld gestartet.

Der UROLIZER® startet vor jeder BRI-Messung mit einer automatischen Selbstkalibrierung des Photometers auf die jeweilige Harntrübung (100% Transmission).

Die eigentliche Prozedur der BRI-Bestimmung dauert etwa 10 bis 15min und erfolgt vollautomatisch in zwei Phasen (Abb. 14) Zuerst senkt sich der Lichtleiter in den Urinbecher. Harn wird über einen Durchflusskanal angesaugt, zu der Kalzium- und pH-Sonde transportiert und die jeweiligen Werte bestimmt. In der zweiten Phase beginnt der auf einem Drehteller positionierte Urinbecher zu rotieren, Licht wird über den Lichtleiter durch den Harn geleitet. Gleichzeitig wird schrittweise über einen Titrino eine Menge von je 40µl Ammoniumoxalatlösung (70mmol/l) dem Urin beigefügt und derart eine lichtoptisch detektierbare CaOx-Kristallbildung in der Urinprobe provoziert (Abb. 15). Wird diese photometrisch nachgewiesen stoppt die Titration.

Nun kann der UROLIZER® den BRI anhand der Definition: $BRI = [Ca^{2+}] / (Ox^{2-})$ bestimmen. Zuletzt erfolgt eine automatische Spülung der Apparatur und nach Entnahme der Einwegmaterialien ist das Gerät wieder einsatzbereit.

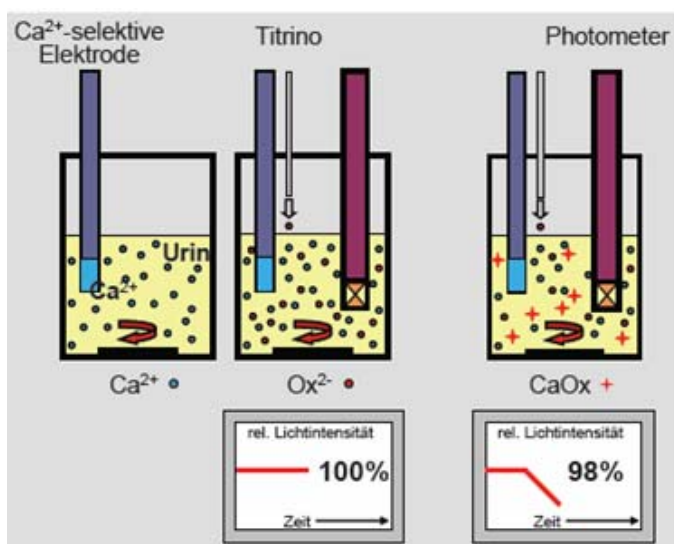


Abb.14: Schema der BRI-Bestimmung

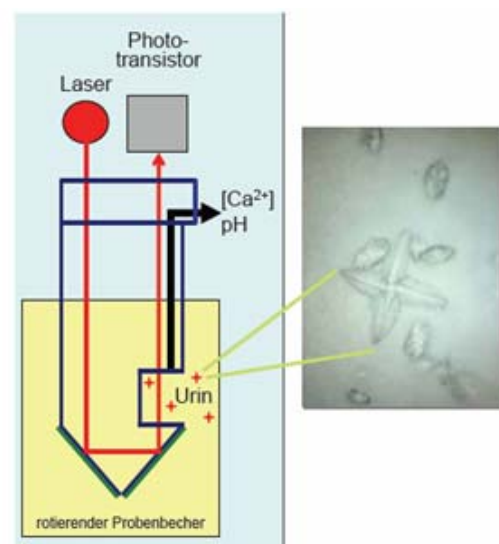


Abb.15: Schema – Unterbrechung des Strahlenganges durch Mikrokristalle

4.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2003 für Windows (Fa. Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) erfasst und anonymisiert verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, Version 13.0 (Fa. SPSS GmbH Software, München, Deutschland).

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (S) angegeben.

Im Rahmen der Wiederholungsmessungen wurde der Variationskoeffizient ($VK=S/MW$) des BRI bestimmt und die Einzelergebnisse mittels nichtparametrischer Regressionsverfahren (Passing-Bablok-Regression) verglichen. Ein $p<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die Resultate der Lagerungsstabilität von Urinen wurden sowohl mit der nichtparametrischen Passing-Bablok-Regression als auch mit der Methode nach Bland und Altman auf statistische Identität getestet. Ein $p<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

In beiden Metaphylaxegruppen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für die Risikoindizes (BRI, AP_{CaOx} und RSS), metabolisch relevanten Urinparameter (Na, K, Ca, Cl, Mg, PO_4 , HS, Ox, ZS, Krea, pH) und Diuresemarker (Harnvolumina, Dichte) berechnet. Die prä- und synmetaphylaktischen Ergebnisse der Urinalysen wurden mit einem zweiseitigen nichtparametrischen Test (Wilcoxon-Test für abhängige Variablen) verglichen. Ein $p<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die statistische Analyse zum Vergleich der Risikoindizes BRI, AP_{CaOx} und RSS erfolgte mittels linearer Regression. Ein $p<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

5. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Resultate der *analytischen* und *diagnostischen* Validierung des UROLIZER® dargestellt.

5.1. Untersuchungen zur analytischen Brauchbarkeit des UROLIZER®

Der von Laube et al., Abteilung für Experimentelle Urologie der Universitätsklinik Bonn, entwickelte Messplatz zur Bestimmung des BRI (Laube et al. 2000) erfuhr zur Etablierung des Verfahrens eine starke Miniaturisierung – diese Bemühungen resultierten in der Entwicklung des UROLIZER®.

Der geplante breite Einsatz des Gerätes in der urologischen Praxis machte eine vorherige Überprüfung der analytischen Qualität zwingend erforderlich, da hierzu bisher noch keine Daten existierten.

5.1.1. Reproduzierbarkeit – Serienmessungen mit dem UROLIZER®

Zur Evaluierung der Präzision des Messgerätes erfolgten bei 37 Urinen 6-fach-Messungen in unmittelbarer Reihenfolge. Aus Mittelwert (MW) und Standardabweichung (S) der Serienmessungen wurde der Variationskoeffizient (VK) ermittelt, welcher bei 11,8 % ($MW=0,85l^{-1}$, $S=0,1l^{-1}$) liegt. Der Gerätehersteller räumt diesbezüglich Schwankungen bis 15 % ein, sodass die Reproduzierbarkeit der BRI-Bestimmungen den geforderten Ansprüchen an den UROLIZER® entspricht.

Betrachtet man nur die Urine in den klinisch relevanten Risikointervallen von $BRI>1l^{-1}$ (entsprechend erhöhtes bis sehr hohes Risiko der CaOx-Kristallisation), ergibt sich – aufgrund der Elimination der stärkeren Streuung von Messwerten in niedrigeren Risikointervallen – sogar ein VK von 10,1%.

In Abbildung 16 wurden dem zuerst bestimmten BRI einer jeder Urinprobe die fünf nachfolgenden Ergebnisse der Serienmessung gegenübergestellt. Auf diese Weise konnten die Resultate der Wiederholungsmessungen hinsichtlich des primären Wertes interpretiert werden.

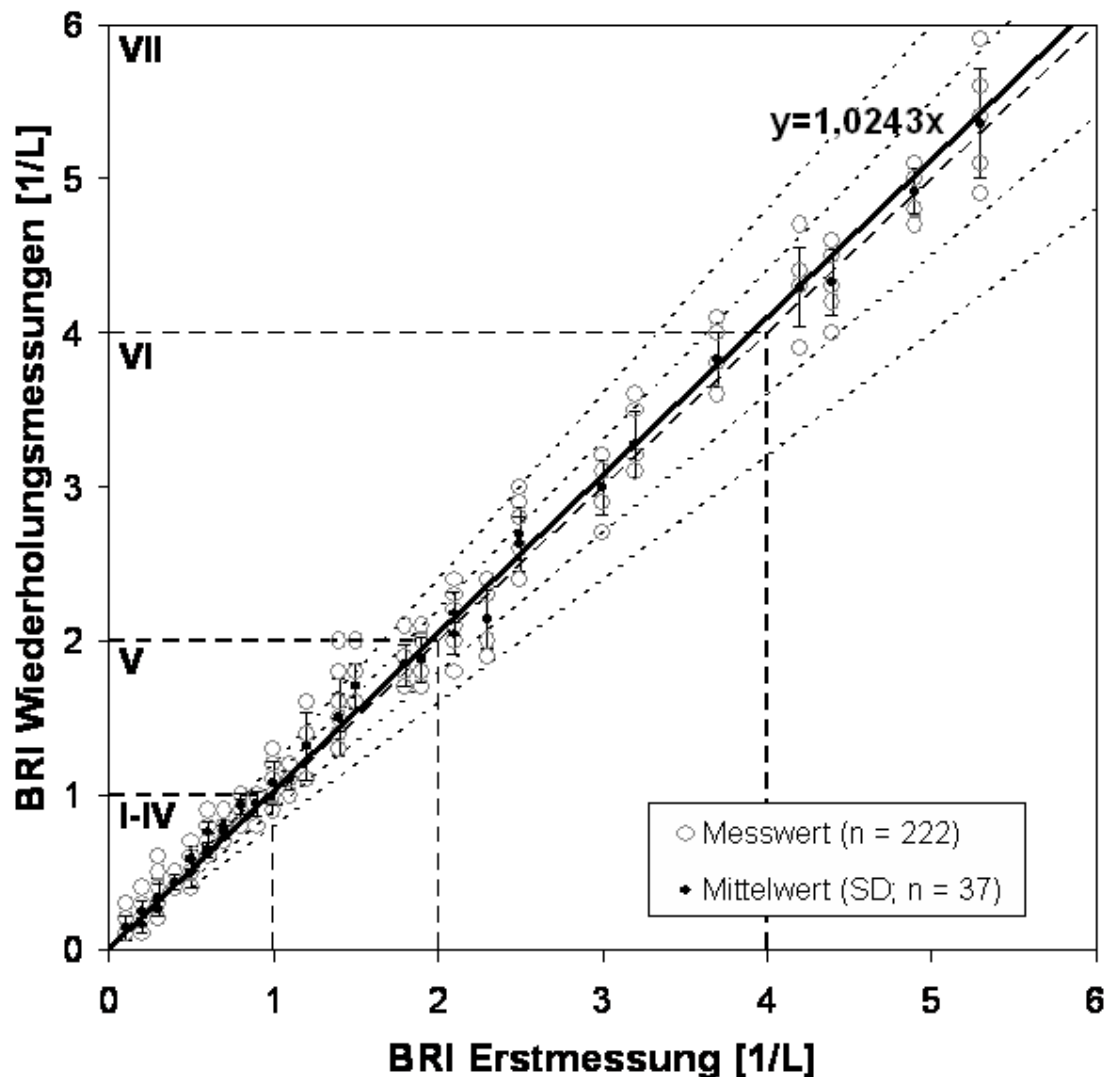


Abb.16: Reproduzierbarkeit der UROLIZER®-Ergebnisse: Serienmessung (n=6) an insgesamt 37 24h-SU in verschiedenen BRI-Risikobereichen. Es zeigt sich eine lineare Regression unter Einbeziehung aller Einzelwerte (n=185). Die gepunkteten Linien entsprechen der 10 bzw. 20%igen Abweichung von der Identitätslinie ($x=y$).

Es zeigt sich eine lineare Regression mit $y=1,0243x$ bei einem Regressionskoeffizienten (r) von $r=0,99$. Diese minimale Abweichung der Regressionsgerade vom Idealwert 1 kann vernachlässigt werden, was folglich bedeutet, dass mit einer einzigen BRI-Messung ein akkurates Ergebnis gewonnen wird.

Mit Bezug auf die erste BRI-Bestimmung, beträgt die mittlere absolute Abweichung vom BRI der Folgemessungen $0,06\text{l}^{-1}$ ($\pm 0,16\text{l}^{-1}$), wobei eine minimale und maximale Abweichung von $-0,40\text{l}^{-1}$ und $+0,60\text{l}^{-1}$ verzeichnet wurde. Jedoch wird die klinische

Interpretation des Kristallisationsrisikos von CaOx einzelner Urine von diesen Schwankungen innerhalb einer Serienmessung nur unwesentlich beeinträchtigt.

Ein Vergleich der Serienmessungsdaten hinsichtlich ihrer statistischen Identität (Passing-Bablok-Regression) zeigte, dass die Ergebnisse der Folgemessung zu denen der primären BRI-Bestimmung identisch sind ($p < 0,05$) und keine signifikante Abweichung von der Linearität zwischen den Daten besteht.

Auch wenn die relativ hohen Fluktuationen des BRI in den niedrigen Risikointervallen nicht eliminiert werden können, wird jedoch die Gewinnung des Messwertes prinzipiell durch eine definierte Zugabe der Ammoniumoxalatlösung (70mmol/l) in den in den einzelnen Titrationsschritten limitiert – diese beträgt beim UROLIZER® 40µl.

5.1.2. Lagerungsstabilität der Urine für eine BRI-Bestimmung

Zur Beurteilung der im klinischen Alltag wünschenswerten Lagerungsstabilität von Urinen wurden bei 30 Urinen BRI-Bestimmungen direkt bei Probeneingang ($BRI_{initial}$), sowie nach 24-stündiger Lagerung – bei Zimmertemperatur ($T = 24 \pm 1^\circ\text{C}$, BRI_{warm}) und im Kühlschrank ($T = 4 \pm 1^\circ\text{C}$, BRI_{kalt}) – durchgeführt.

Eine Aufbewahrung der Urine über den genannten Zeitraum verursacht in dem untersuchten Bereich von $0,4\text{l}^{-1} < BRI < 5,9\text{l}^{-1}$ keine signifikanten Abweichungen zwischen dem $BRI_{initial}$ und den nach Lagerung ermittelten Ergebnissen bei Zimmertemperatur bzw. Kühlschranklagerung.

Die lineare Regression durch den Ursprung ergibt für beide Datensätze – $BRI_{initial}$ versus BRI_{warm} sowie $BRI_{initial}$ versus BRI_{kalt} – beinahe identische Gleichungen:

$y = 0,9516x$ für die Lagerung bei Zimmertemperatur und $y = 0,9562x$ bei kühler Aufbewahrung mit signifikanten ($p < 0,001$, Spearman-Rho) Regressionskoeffizienten von $r = 0,96$ bzw. $r = 0,98$.

Ein Vergleich der Ergebnisse bezüglich ihrer statistischen Identität (Passing-Bablok-Regression) zeigte, dass in jedem Datensatz die BRI-Messungen statistisch identisch sind ($p < 0,05$) und keine signifikante Abweichung von der Linearität existiert.

Um den analytischen Aspekt der Lagerungsstabilität besser bewerten zu können, wurden in die Betrachtungen Ergebnisse einer früheren Studie der Abteilung für

Experimentelle Urologie, Universitätsklinik Bonn, mit einbezogen (Laube und Zimmermann 2004).

Diese Studie untersuchte den Einfluss einer einwöchigen Lagerung von Urinen bei -24°C auf die BRI-Bestimmung. Es wurde festgestellt, dass die BRI-Werte aufgetauter Urine deutlich vom Initialwert abweichen, was ein Ausfällen von Salzen und CaOx-Kristallen bzw. Veränderung in der makromolekularen Harnfraktion nahe legt. Abbildung 17 veranschaulicht Ergebnisse dieser Datensynthese.

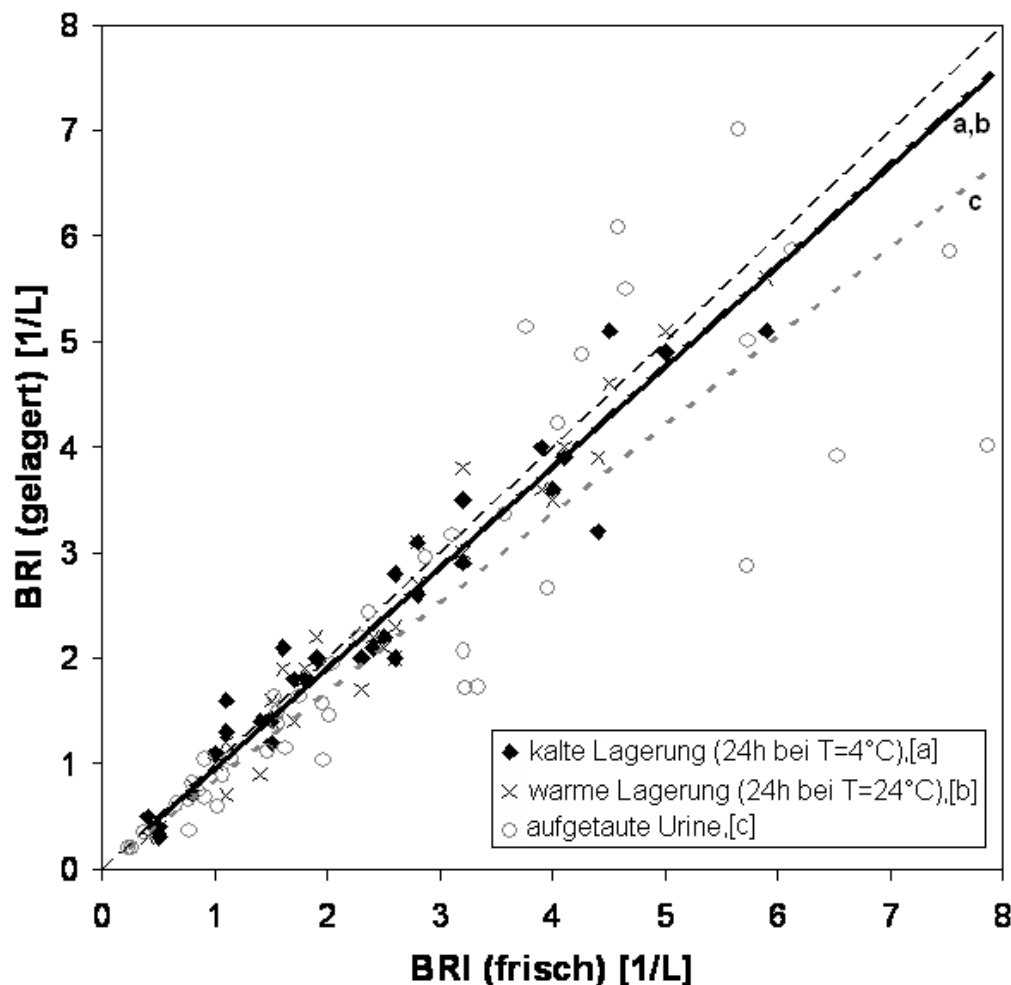


Abb.17: Einfluss der Urinlagerung auf die BRI-Bestimmung: Analyse von 30 Urinproben vor und nach 24h bei warmer bzw. gekühlter Aufbewahrung. Ergebnisse einer vorangegangenen Studie mit kryokonservierten Urinen sind berücksichtigt. Es zeigt sich für [a] und [b] eine lineare Regression durch den Ursprung mit nur geringer Abweichung von der Identitätslinie ($x=y$), aufgetaute Urine weichen dagegen stärker ab [c].

Der Methodenvergleich nach Bland und Altman (Abb.18) zeigt für beide Lagerungsalternativen (BRI_{warm} , BRI_{kalt}) im Vergleich zu direkten BRI -Bestimmung ($BRI_{initial}$) eine homogene Datenverteilung, was eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der Höhe des gemessenen Parameters selbst ausschließt. Außerdem konnte weder ein proportionaler (d.h. nicht linearer) Zusammenhang oder ein systematischer Fehler ermittelt werden.

Die Ergebnisse beider untersuchter Lagerungsmodalitäten stimmen folglich mit denen der initialen BRI -Bestimmung überein. Die geringen Schwankungen liegen innerhalb der zweifachen Standardabweichung und sind gering genug, um als klinisch nicht signifikant zu gelten.

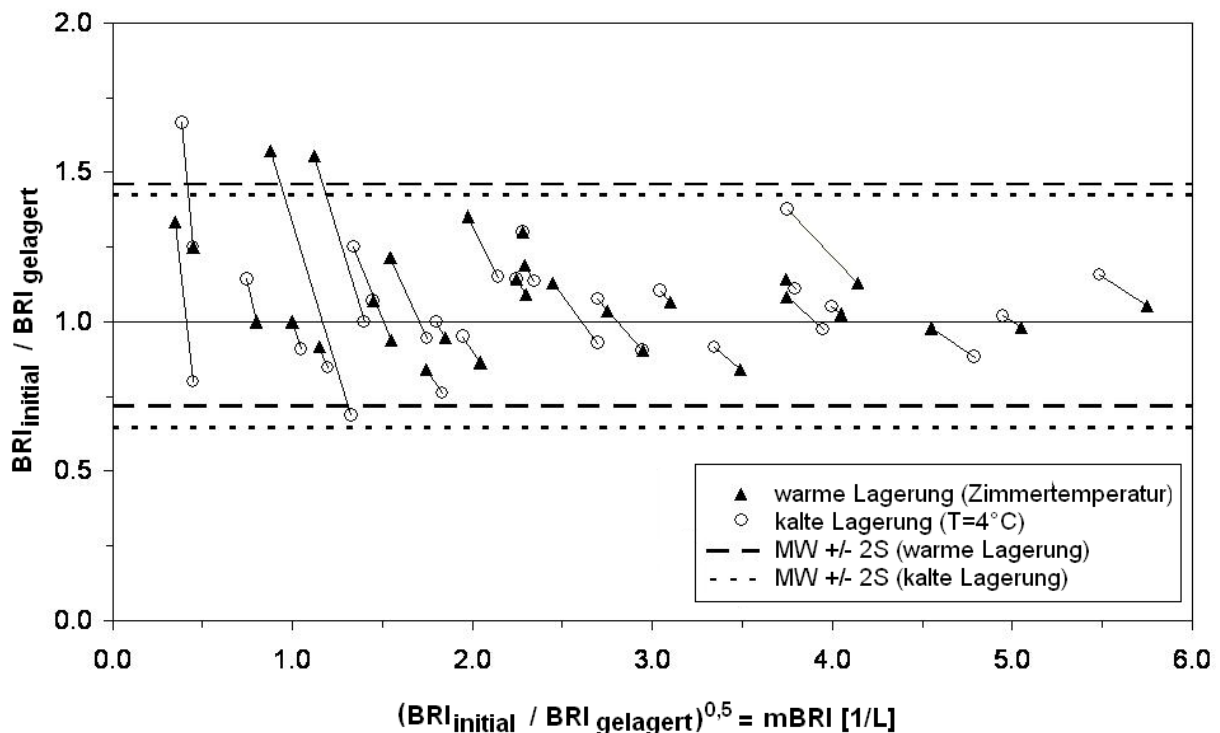


Abb.18: Methodenvergleich nach Bland und Altman zum Vergleich der initialen BRI -Bestimmung ($BRI_{initial}$) mit Messergebnissen nach 24-stündiger Urinlagerung ($BRI_{gelagert}$). Zwei Lagerungsvarianten wurden getestet: Zimmertemperatur (BRI_{warm}) und 4°C (BRI_{kalt}), die Messergebnisse einer Probe sind verbunden. Es zeigt sich eine homogene Datenverteilung. Die Mittelwertquotienten von 1,087 und 1,033 für BRI_{warm} bzw. BRI_{kalt} sind nahe dem Idealwert von 1. Bei beiden Lagerungsvarianten liegen die Schwankungen innerhalb der zweifachen Standardabweichung und sind nicht von klinischer Relevanz.

5.1.3. Statistischer Vergleich von BRI, AP_{CaOx} und RSS

Eine vergleichende Analyse von BRI, AP_{CaOx} und RSS offenbart, dass prinzipiell jeder der genannten Risikoindizes geeignet ist, sowohl das metabolische Grundrisiko von Patientenurinen, als auch den Metaphylaxeerfolg zu beschreiben (siehe Daten der Applikationsstudie bei 51 rezidivierenden $CaOx$ -Steinbildnern, Kapitel 5.2.2 und 5.2.3).

Die lineare Regression zwischen BRI und AP_{CaOx} bzw. BRI und RSS ergab die Funktionen $y=0,3695x+0,7469$ bzw. $y=2,1681x+3,5703$ mit Regressionskoeffizienten $r=0,68$ respektive $r=0,71$.

Zwischen den beiden rechnerisch ermittelten Risikoindizes AP_{CaOx} und RSS zeigte sich eine lineare Regression mit $y=4,9304x+0,4766$ ($r=0,88$). Die Ergebnisse sind mit $p<0,01$ statistisch signifikant (Spearman-Rho).

Die Abbildungen 19 und 20 stellen die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Risikoindizes graphisch dar:

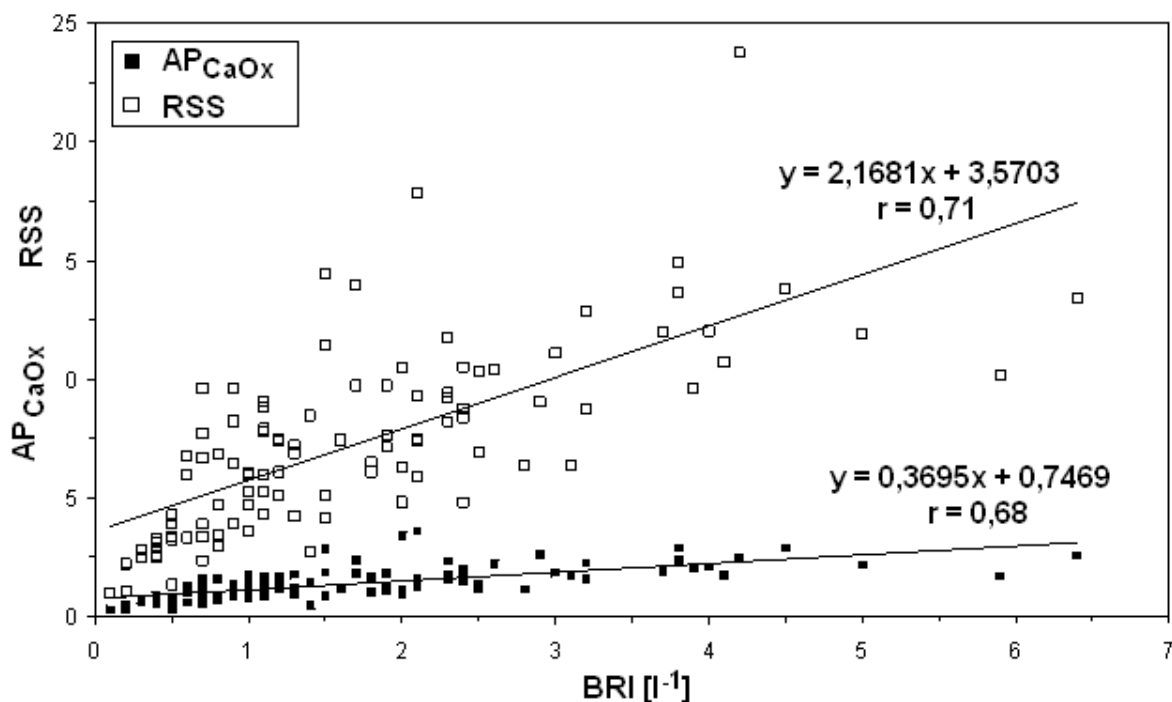


Abb.19: Lineare Regression zwischen BRI und den rechnerisch ermittelten Risikoindizes AP_{CaOx} bzw. RSS; Urinproben (24h-SU) 51 rezidivierender $CaOx$ -Steinbildner sowohl vor als auch unter Metaphylaxe sind berücksichtigt

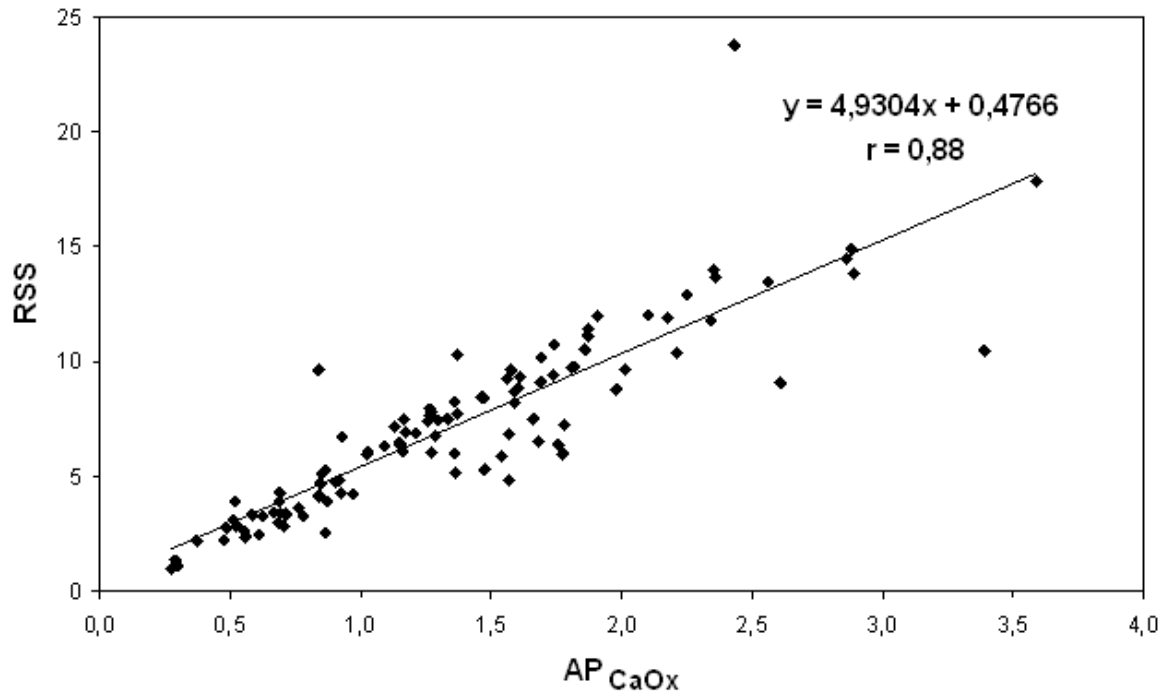


Abb.20: Lineare Regression zwischen AP_{CaOx} und RSS der Urinproben (24h-SU) 51 rezidivierender CaOx-Steinbildner; Messungen sowohl vor als auch unter Metaphylaxe sind berücksichtigt

5.2. Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des UROLIZER®

Um Aussagen zur Sensitivität und Spezifität des BRI bei CaOx-Steinbildnern treffen zu können, wurden die 24h-SU von 34 Patienten mit erstmaliger Steinepisode sowie von 31 Nichtsteinbildnern analysiert. Die Rekrutierung dieser „neuen“ Harnsteinpatienten erfolgte nicht in der Dispensaire-Sprechstunde sondern in einer externen urologischen Praxis (Dr. Hausschild, Hamburg). Die Daten wurden dem urologischen Forschungslabor der FSU Jena zur Auswertung übermittelt.

Zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit des UROLIZER® im klinischen Alltag und der Steinsprechstunde wurden die 24h-SU von 51 rezidivierenden CaOx-Steinbildnern prä- und synmetaphylaktisch, sowohl laborchemisch als auch mit dem BRI-Verfahren, hinsichtlich ihrer Lithogenität untersucht. Unter Berücksichtigung der individuellen metabolischen Risikosituationen wurden die Patienten entweder der Alkalizitrat- oder der HCT-Gruppe zugeteilt und gemäß den Leitlinien (Straub et al. 2005) therapiert.

5.2.1. Diagnostische Sensitivität und Spezifität des BRI

Unter Zugrundelegung des von Laube definierten Cut-offs von $BRI=1l^{-1}$ (Laube et al 2004) ließ sich für den BRI eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 77% berechnen.

Zur graphischen Darstellung wurden die BRI-Werte der 24h-SU-Analysen sowohl Gesunder als auch erstmaliger CaOx-Steinbildner ihrem jeweiligen Risikointervall zugeordnet (siehe Tab.2), und entsprechend ihrer Häufigkeiten abgebildet (Abb.21). In der Gruppe der Nichtsteinbildner lässt sich gut eine Normalverteilung des BRI erkennen. Die Majorität der Individuen befindet sich in den Bereichen mit vernachlässigbarem bis mäßig erhöhtem Risiko der CaOx-Kristallisation.

Die Steinbildner dagegen liegen größtenteils deutlich über dem kritischen Wert von $BRI=1l^{-1}$, auch eine Normalverteilung der Werte lässt sich nur erahnen.

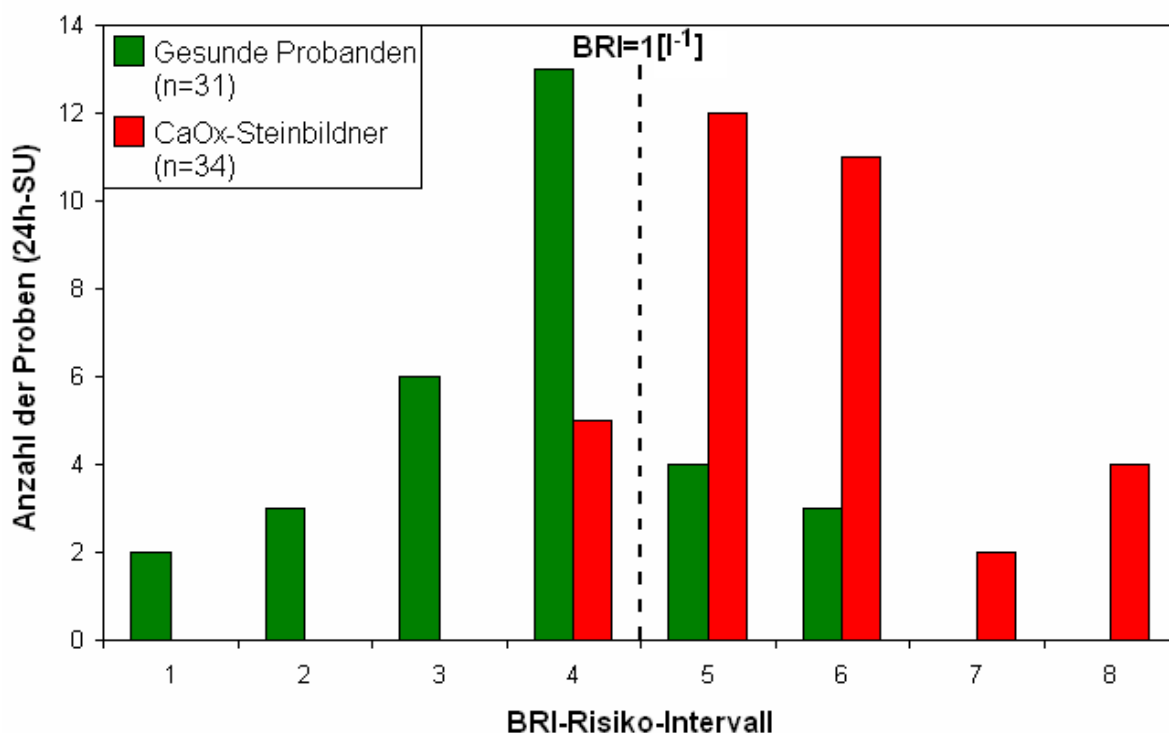


Abb.21: Verteilung der BRI-Werte bei Gesunden und CaOx-Steinbildnern; klassifiziert in acht Risikointervalle. Die Majorität der Nichtsteinbildner liegt unter dem Cut-off, CaOx-Steinbildner spiegelbildlich. Es ergibt sich eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 77%.

5.2.2. Metabolische Effekte in der Alkalizitratgruppe

Ziel einer Metaphylaxe mit Alkalizitrat im Rahmen der CaOx-Urolithiasis ist die Harnalkalisierung, welche wiederum die Exkretion von Zitrat und dessen komplexchemische Bindung an freie Kalziumionen begünstigt.

Die Applikation von Alkalizitrat führte bei fast alle Patienten zu den erwarteten Veränderungen der Urinzusammensetzung (siehe Anhang, Tab.I): Ein statistisch signifikanter Anstieg des Harn-pH ($p < 0,01$), vermehrte Zitratausscheidung ($p < 0,01$) sowie Verminderung der Konzentration an ionisiertem Kalzium ($p < 0,01$) konnte nachgewiesen werden. Der Quotient Gesamtkalzium (Ca in [mmol/d]) zu freiem Kalzium (Ca^{2+} in [mmol/l]) stieg von $\text{Ca}/\text{Ca}^{2+} = 9,5$ vor Metaphylaxe auf $\text{Ca}/\text{Ca}^{2+} = 11,73$ unter Therapie (Mittelwertbetrachtung). Folglich sank unter der Alkalizitratapplikation die Konzentration an freien Kalziumionen, was wiederum die komplexchemische Inhibitoraktivität von Zitrat im Urin bestätigt (siehe Abb. 11).

Außerdem zeigte sich bei 21 der 28 Patienten ein Abfall der Gesamtkalziumexkretion ($p < 0,05$) sowie bei 22 eine Zunahme des 24h-Harnvolumens ($p < 0,05$). Letzterer Effekt ist wahrscheinlich durch die Trinkprophylaxe im Rahmen der allgemeinen Metaphylaxemaßnahmen zu erklären.

Diese metabolischen Veränderungen spiegeln sich auch in den ermittelten Risikoindizes wider: Der BRI fiel deutlich von $1,08 (\pm 0,58) \text{ l}^{-1}$ auf $0,56 (\pm 0,39) \text{ l}^{-1}$, ebenso AP_{CaOx} von $1,25 (\pm 0,64)$ auf $0,85 (\pm 0,52)$ und RSS von $7,06 (\pm 3,62)$ auf $4,35 (\pm 2,83)$. Prozentual entspricht dies einer Reduktion auf $62,2\% (\pm 20\%)$, $65,9\% (\pm 27\%)$ beziehungsweise $57\% (\pm 26\%)$ des Ausgangswertes ($p < 0,01$).

Abbildung 22 stellt die erläuterten metabolischen Veränderungen und ihren Einfluss auf die ermittelten Risikoindizes graphisch dar.

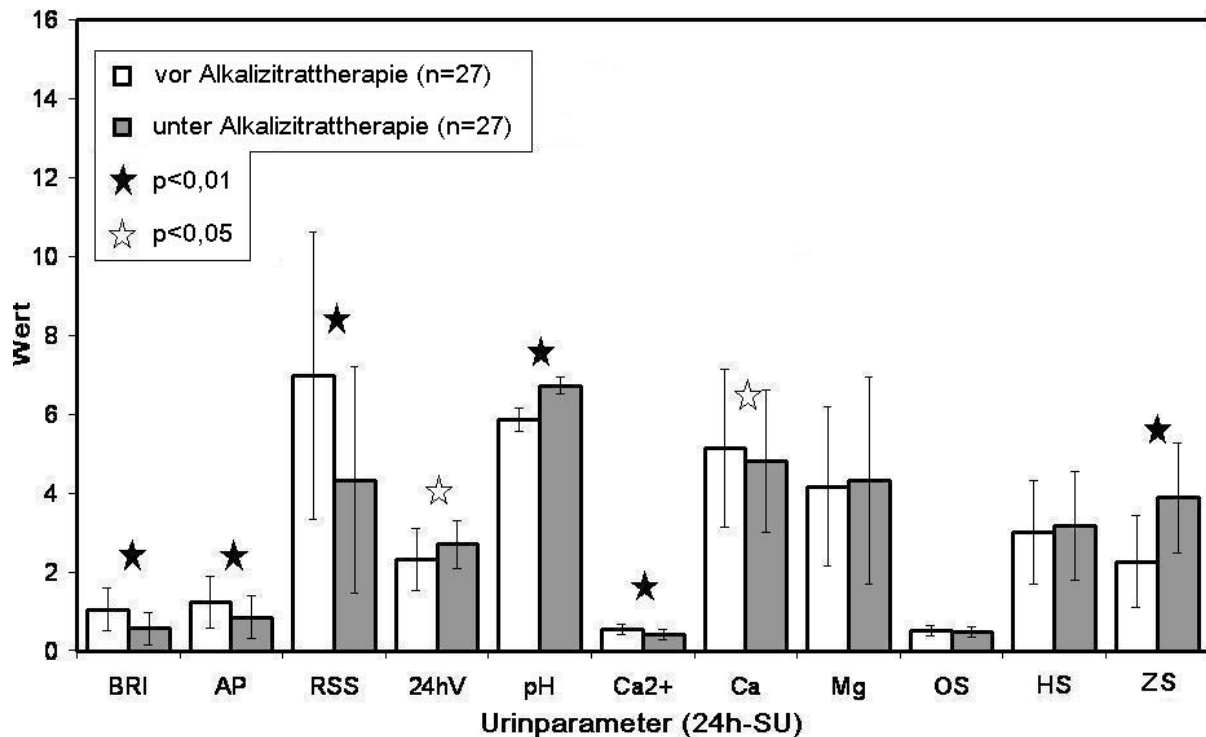


Abb.22: Metabolische Harnparameter im 24h-SU 27 rezidivierender CaOx-Steinbildner vor und unter Alkalizitratmetaphylaxe. Ergebnisdarstellung als $MW \pm S$, Einheiten: BRI in l^{-1} , 24hV in l , Ca^{2+} in $[mmol/l]$ und Ca, Mg, OS, HS, ZS in $[mmol/d]$.

5.2.3. Metabolische Effekte in der HCT-Gruppe

Hydrochlorothiazide werden in der Metaphylaxe des CaOx-Steinleidens bei ausgeprägter Hyperkalzurie zur effektiven Hemmung der renalen Kalziumausscheidung eingesetzt.

Dieser Effekt konnte bei allen Patienten aus der HCT-Gruppe beobachtet werden (siehe Anhang, Tab.II): Es zeigte sich ein deutlicher Abfall des ionisierten Kalziums ($p < 0,01$) und der Tageskalziumexkretion ($p < 0,01$). Der Quotient Gesamtkalzium (Ca in $[mmol/d]$) zu freiem Kalzium (Ca^{2+} in $[mmol/l]$) blieb mit $Ca/Ca^{2+} = 12,4$ vor Therapie und $Ca/Ca^{2+} = 13$ unter HCT-Applikation annähernd konstant.

Außerdem wurde eine leichte Erhöhung des Urin-pH beobachtet ($p < 0,05$), welche sich am ehesten durch allgemeine Metaphylaxemaßnahmen, nicht aber durch die medikamentöse Behandlung erklären lässt.

Die Reduktion der Kalziumausscheidung spiegelt sich in den untersuchten Risikoindizes wider: Der BRI fiel von $3,30 (\pm 1,15) l^{-1}$ auf $1,60 (\pm 0,52) l^{-1}$, ebenso sanken AP_{CaOx} von $2,13 (\pm 0,49)$ auf $1,38 (\pm 0,27)$ und RSS von $11,26 (\pm 3,37)$ auf $6,90 (\pm 1,35)$. Prozentual ausgedrückt entspricht dies einer Reduktion auf 58,8%

($\pm 14\%$), 65,5% ($\pm 13\%$) beziehungsweise 64,3% ($\pm 13\%$) des Ausgangswertes des jeweiligen Risikoindizes. Die Veränderungen sind statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Abbildung 23 stellt die metabolischen Veränderungen und deren Einfluss auf die untersuchten Risikoindizes in der HCT-Gruppe dar.

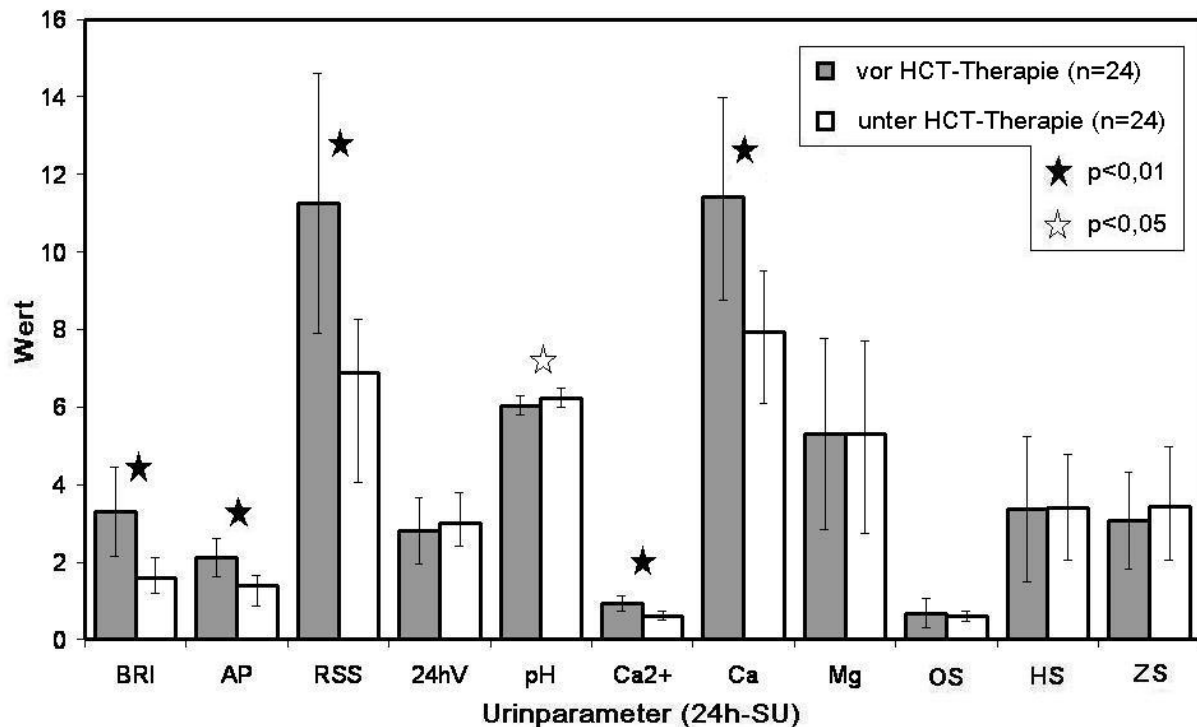


Abb. 23: Metabolische Harnparameter im 24h-SU 24 rezidivierender CaOx-Steinbildner vor und unter HCT-Applikation. Ergebnisdarstellung als MW \pm S, Einheiten: BRI in [l^{-1}], 24hV in [l], Ca^{2+} in [mmol/l] und Ca, Mg, OS, HS, ZS in [mmol/d].

5.2.4. Ergebnisse der Metaphylaxemaßnahmen unter besonderer Berücksichtigung des BRI

Zur besseren Darstellung der metabolischen Effekte wurden die prä- und synmetaphylaktischen BRI-Daten beider Metaphylaxegruppen in die „BRI-Hyperbel“ projiziert. Abbildung 24 veranschaulicht den Therapieeffekt in beiden Patientengruppen unter der jeweiligen Metaphylaxemaßnahme:

In der Alkalizitratgruppe – charakterisiert durch eine milde Hyperkalzurie, Hypozitraturie bzw. niedrigem Urin-pH – sank der BRI von 1,08 ($\pm 0,58$) l^{-1} auf 0,56 ($\pm 0,39$) l^{-1} . Unter Berücksichtigung der Nomenklatur des BRI (siehe Tab.2)

entspricht dies einer Verbesserung vom „erhöhten Risiko“ zum „mäßigen Risiko“ der CaOx-Kristallisation.

Sehr effektiv trägt HCT in der Gruppe der ausgeprägten Hyperkalzuriker zur Senkung des Harnsteinbildungsrisikos bei. Hier konnte ein Absinken des BRI von $3,30 (\pm 1,15) \text{ l}^{-1}$ auf $1,60 (\pm 0,52) \text{ l}^{-1}$ verzeichnet werden – entsprechend einer qualitativen Verbesserung vom „hohen“ zum „erhöhten“ Kristallisationsrisiko von CaOx (siehe Tab.2).

Diese Angaben verstehen sich als Mittelwerte der Resultate in beiden Metaphylaxegruppen, in einigen Fallbeispielen konnten noch deutlichere Erfolge erzielt werden (siehe Anhang, Tab.I und II).

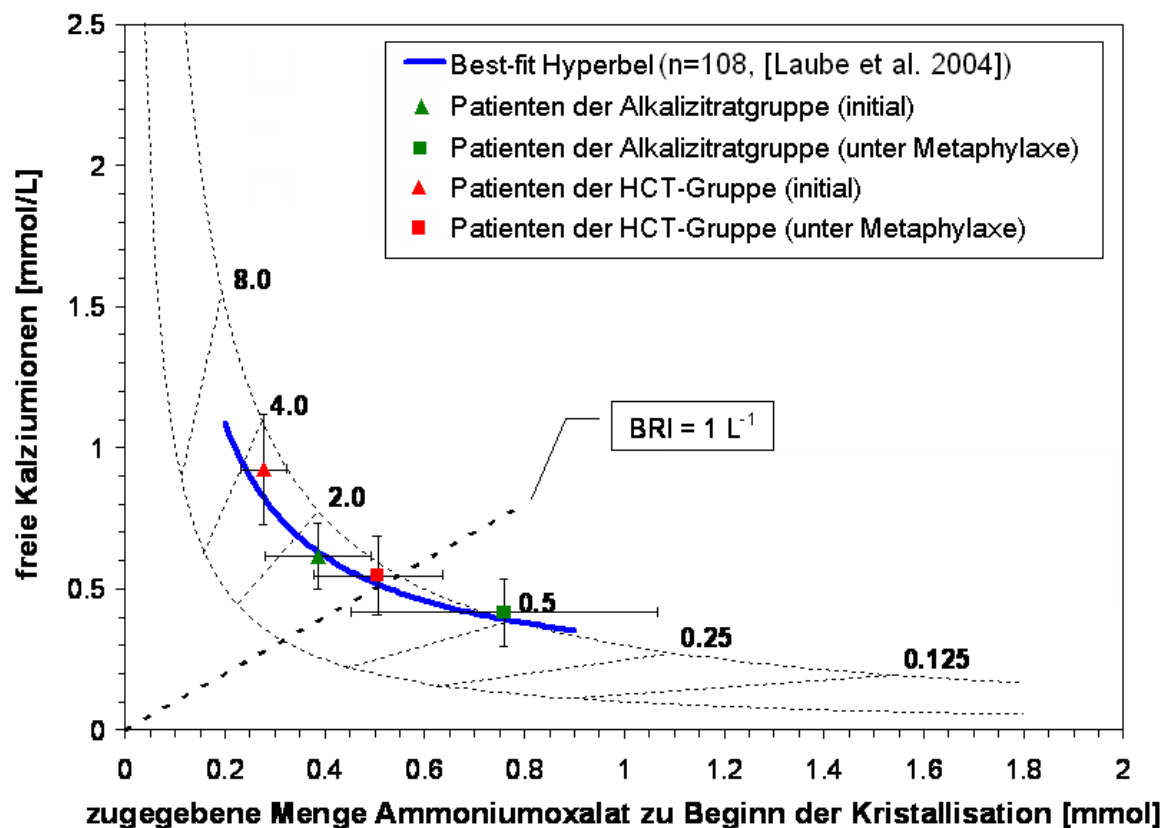


Abb.24: Hyperbolischer Verlauf des BRI mit Projektion der vom UROLIZER® ermittelten Werte (MW±S) beider Metaphylaxegruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Analyse von 24h-SU. Der Cut-off von $\text{BRI}=1\text{l}^{-1}$ trennt statistisch CaOx-Steinbildner ($\text{BRI}>1\text{l}^{-1}$) von Gesunden bzw. Patienten unter adäquater Harnsteinmetaphylaxe.

6. Diskussion

Das Harnsteinleiden ist in den vergangenen zwanzig Jahren weltweit im Zunehmen begriffen und belastet verstärkt die Gesundheitssysteme. In der Bundesrepublik Deutschland liegt die *Prävalenz* nach der letzten repräsentativen Erhebung aktuell bei 4,7% und die *Inzidenz* bei 1,47% – das entspricht etwa 1,2 Millionen rezidivierender bzw. neu erkrankter Patienten pro Jahr. Somit zählt die Urolithiasis neben den gut- und bösartigen Erkrankungen der Prostata zu den häufigsten Krankheitsbildern in der urologischen Praxis und ist mit anderen Volksleiden, wie etwa Diabetes mellitus oder Gicht zu vergleichen (Hesse et al. 2003, Koch et al. 2007).

Der Harnstein ist allerdings nur das Symptom eines vielschichtigen Krankheitsbildes multifaktorieller Genese. In der industrialisierten Wohlstandsgesellschaft spielen ein Überangebot an hochkalorischen Nahrungsmitteln, wenig vegetabilen Kost sowie mangelnde körperliche Aktivität eine begünstigende Rolle – vor allem aber auch Stoffwechselstörungen die unter dem Begriff „*Metabolisches Syndrom*“ zusammengefasst werden (Gohel und Au 2004, Siener und Hesse 2005, Moe 2006, Hautmann und Straub 2006, Siener 2008, Knoll 2008).

Mit einer relativen Häufigkeit von 70-75% dominiert der Kalziumoxalatstein, wobei viele dieser Patienten so genannte idiopathische Steinbildner ohne zunächst erkennbare metabolische Ursachen sind (Berg et al. 1992, Schubert 2006).

Aufgrund dieser Tatsachen und der hohen Rezidivrate von über 50% bei der Kalziumoxalat-Urolithiasis ist es von großer klinischer Bedeutung, das individuelle Kristallisationsrisiko von Patienten zu erkennen. Bisher bieten sich in der Praxis als „Risikoformeln“ das *Aktivitätsprodukt für CaOx* (AP_{CaOx}) und die *Relative Übersättigung* (*RSS*) an, welche anhand von lithogenetisch relevanten Parametern aus 24h-SU die Berechnung des Steinbildungsrisikos ermöglichen (Tiselius 1997, Laube et al. 2004, Straub et al 2005, Laube und Pullmann 2006).

Diese Indizes beinhalten jedoch wegen der Vielzahl zu bestimmender Einzelparameter den Nachteil hoher Laborkosten. Außerdem spiegeln diese Modellwerte die komplexen Zusammenhänge der Biomineralisation nur ungenügend wider – insbesondere die sehr effizient wirksamen kristallisationsinhibierenden organischen Makromoleküle werden über die routinemäßige Sammelurinalanalytik nicht erfasst. Somit erfolgt in der klinischen Praxis – nicht zuletzt auch wegen des

Rechenaufwands zur Ermittlung oben genannter Indizes – die diagnostische Risikoeinschätzung oft nur über die separate Bewertung von laborchemisch ermittelten Einzelparametern.

Für eine verbesserte *Harnsteindispensaire* ist jedoch zwingend erforderlich, die metabolischen Risikofaktoren für die Steinerkrankung im individuellen Fall sicher zu bewerten, daraus abgeleitet ein geeignetes Nachsorgeregime (Metaphylaxe) festzulegen und den Metaphylaxeerfolg anhand eines einfach bestimmbaren und praxisrelevanten Gefährdungsindex zu kontrollieren (Straub et al. 2005, Strohmaier 2006, Tiselius 2006).

Von Laube et al., Experimentelle Urologie der Universitätsklinik Bonn, wurde in den Jahren 2000 bis 2004 der *BONN-Risk-Index* (BRI) als In-vitro-Test zur Ermittlung des Kristallisationsrisikos von CaOx in nativem Urin entwickelt (Laube et al. 2000).

Auf einfache Weise definiert sich dieser Index aus dem Quotienten der Konzentration freier Kalziumionen (Ca^{2+}) im nativen Urin und der Menge an zutitriertem Oxalat (Ox^{2-}) – bis zum photometrischen Nachweis derart provozierter CaOx-Kristallisation ($\text{BRI} = [\text{Ca}^{2+}] / (\text{Ox}^{2-})$, in $[\text{l}^{-1}]$).

In vorangegangenen Studien konnte der BRI als eine relevante Screening-Methode zur Diagnostik und Therapie der Kalziumoxalat-Urolithiasis vorgestellt werden (Laube et al. 2000, Laube et al. 2004, Lewandowski et al. 2005, Kavanagh und Laube 2006, Porowski et al. 2008).

Zur weiteren Etablierung dieses innovativen Verfahrens wurde von der Firma NTTF GmbH, Rheinbreitbach, ein Analysegerät entwickelt, welches den BRI von Patientenurinen bei nur minimalem materiellen und zeitlichen Aufwand ermittelt. Dieser so genannte UROLIZER[®] wurde in einer klinischen Anwenderstudie in der Urologischen Universitätsklinik Jena hinsichtlich seiner analytischen Brauchbarkeit und diagnostischen Relevanz validiert.

Präzisionsbestimmungen

Die Untersuchungen zur *Reproduzierbarkeit* der Messergebnisse (6-fach Serienmessungen in unmittelbarer Reihenfolge) belegen, dass es im klinisch relevanten Bereich erhöhten CaOx-Steinbildungsrisikos ($\text{BRI} > 1\text{l}^{-1}$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Einzelwerten gibt, und die vom Hersteller angegebene und in der Praxis akzeptable Schwankungsbreite (Variationskoeffizient) von 15% deutlich eingehalten wird (siehe Abb.16).

Folglich reicht in der klinischen Routine eine Einzelmessung aus, um ein akkurates Ergebnis – und somit Kenntnis über Kristallisationsneigung des untersuchten Urins zu erhalten. Dem wohl zwingendsten Erfordernis zur Verbreitung des Analysegerätes und somit des BRI in der urologischen Praxis ist somit Genüge getan.

Nur in dem laut Definition mit „geringen“ bis „vernachlässigbaren“ Risiko der CaOx-Kristallisation behafteten BRI-Intervallen ($\text{BRI} < 0,5 \text{ l}^{-1}$) zeigte sich ein höherer Variationskoeffizient ($\text{VK} = 27,4\%$), welcher aus dem größeren Einfluss kleiner Messunsicherheiten bei niedrigen Messergebnissen resultiert. Auch wenn die relativ hohen Fluktuationen des BRI in den niedrigen Risikointervallen nicht eliminiert werden können, wird jedoch die Gewinnung des Messwertes prinzipiell durch die definierte Zugabe der Ammoniumoxalatlösung (70 mmol/l) in den in den einzelnen Titrationsschritten limitiert – diese beträgt beim UROLIZER® $40 \mu\text{l}$.

Allerdings sind diese Schwankungen im Bereich $\text{BRI} < 0,5 \text{ l}^{-1}$ ohne klinische Relevanz, da unter solchen Bedingungen der Harnzusammensetzung eine Kristallisation von CaOx unwahrscheinlich ist. Vielmehr zeigen CaOx-Steinbildner häufig BRI-Werte von zum Teil deutlich über 1 l^{-1} , weshalb sich dieser Wert auch als „Cut-off“ bei der Interpretation der Lithogenität eines Urins etabliert hat (Laube et al. 2004).

Eine weitere wichtige Voraussetzung für einen breiten Einsatz des UROLIZER® besteht in der „*Inter-Chargen-Stabilität*“ – dem zuverlässigen und parallelen Messen mehrerer Geräte an einem identischen Urin. Derartige Untersuchungen konnten allerdings im Verlauf der Studie nicht durchgeführt werden, da unserem Forschungslabor nur ein UROLIZER® für eine Pilotstudie ausgeliefert wurde. Vielmehr obliegt es auch der Hersteller- bzw. Vertreiberfirma, im Rahmen einer werksinternen Qualitätskontrolle ein hohes Maß an analytischer Güte bei der Fertigung des Gerätes zu garantieren.

Lagerungsstabilität

Prinzipiell sind schon während der Anfertigung eines Sammelurins Veränderungen in der Urinzusammensetzung möglich, welche die Kristallisationsbereitschaft von Urinen beeinflussen. Denkbar wäre hierbei eine Vielzahl an ionischen oder molekularen Wechselwirkungen, bakterielles Wachstum bis hin zu einer Zersetzung lithogenetisch relevanter Harnbestandteile. Eine Präparation der gebräuchlichen 2l-Sammelflaschen mit 5%igem Thymol gelöst in Isopropanol (10 ml je Gefäß) oder aber die konsequente Urinlagerung unter 8°C werden deshalb im Rahmen der

erweiterten metabolischen Sammelurindiagnostik empfohlen. Ebenso eine unverzügliche Laboranalyse unmittelbar nach Ende der Sammelzeit (Straub et al. 2005, Hesse und Straub 2006).

Dennoch verstreicht im Alltag der klinisch-chemischen Diagnostik oftmals ein größeres Zeitfenster als die eigentliche Sammelperiode von 24 Stunden, was u.a. durch längere Anfahrtswege in die Klinik, Wartezeiten im Sprechzimmer oder Auftragsstau im Labor bedingt ist.

Zur Etablierung des BRI-Verfahrens in der urologischen Praxis ist demzufolge eine gewisse „*Lagerungsstabilität*“ von Urinproben wünschenswert, ohne diese jedoch konservierend zu behandeln. Gerade in der Bestimmung des Kristallisationsrisikos von CaOx aus nativem Urin – und damit der Einflussnahme aller Harnbestandteile in ihren natürlichen Proportionen – besteht schließlich der *innovative Charakter* dieses neuen Verfahrens.

Daher wurden zur Untersuchung der Lagerungsstabilität an 30 Urinen BRI-Bestimmungen unmittelbar nach Probeneingang sowie nach 24-stündiger Lagerung bei Zimmertemperatur ($T=24\pm 1^{\circ}\text{C}$) und im Kühlschrank ($T=4\pm 1^{\circ}\text{C}$) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich der initiale BRI statistisch nicht von denen gelagerter Urine unterscheidet und somit die Lagerungsstabilität der Urinproben für eine BRI-Bestimmung unter oben genannten Bedingungen gegeben ist (siehe Abb. 17 und 18).

Weiterhin konnte im Vergleich mit Daten einer früheren Studie demonstriert werden, dass vom Einfrieren der Urinproben zur späteren BRI-Bestimmung abgeraten werden muss, da dies die Urinzusammensetzung und somit auch die Messergebnisse dramatisch verfälscht (Laube et. Zimmermann 2004, siehe Abb.17). Vielmehr könnte die überraschend lange Lagerungsstabilität der Urine bezüglich der BRI-Bestimmung vorteilhaft für den Aufbau von metabolisch orientierten Steinzentren sein, welche ähnlich der Harnsteinanalyse eine Vielzahl von Untersuchungsmaterial aus der Peripherie beziehen und auswerten. Die Strukturen hierfür wären z.B. durch die schon existierenden urologischen Kliniken vorhanden, weiterhin könnte das Verfahren auch für urologische Gemeinschaftspraxen mit großem Patientengut interessant sein.

Im Falle eines längeren Zeitverzuges von mehreren Stunden bis zur BRI-Messung ist jedoch eher an eine gekühlte Lagerung zu denken, da diese das Keimwachstum hemmt. Ureasepositive Bakterien (Klebsiella, Proteus, Pseudomonas,

Staphylococcus aureus u.a.) würden aufgrund ihrer enzymatischen Aktivität den Harn alkalisieren (Hesse und Straub 2006, Moe 2006) und letztlich die BRI-Bestimmung verfälschen. Bekanntermaßen ist der pH-Wert eine wichtige thermodynamische Triebfeder der Kristallisation im Urin und beeinflusst u.a. auch die Struktur und Effizienz von natürlichen Kristallisationsinhibitoren wie Ziträt (siehe Abb.11) und den organischen Makromolekülen (Finlayson 1978, Ryall et al. 1981, Berg 1985, Robertson und Peacock 1985, Rinnab et al. 2004).

Selbstverständlich sollten in diesem Kontext keine Urine einer Messung zugeführt werden, bei denen schon vor Beginn der Sammelperiode ein Harnwegsinfekt bestand (positiver Urinstreifentest), da auch hier die oben genannten Effekte zu falschen Ergebnissen führen. Ebenso könnte eine Makrohämaturie (z.B. im Rahmen eines Harnwegsinfektes oder einer akuten Steinepisode, bei Tumoren der ableitenden Harnwege, nach invasiven Manipulationen) mit einhergehender starker Harntrübung die photometrische BRI-Ermittlung stören, obgleich der UROLIZER® sich vor Beginn der Titration mit Oxalat auf die jeweilige Urintrübung kalibriert (100% Transmission).

Generell ist daher davon auszugehen, dass – wie auch bei allen anderen Methoden der Harnanalyse – bereits verdorbene, extrem eingetrübte bzw. ausgeflockte Urine keine verlässlichen Ergebnisse mehr liefern (Straub et al. 2005).

Vergleich der Risikoindizes

Da es sich bei der BRI-Bestimmung mit dem UROLIZER® um ein neues Verfahren zur Abschätzung des Kristallisationsrisikos für CaOx handelt, sollte diese innovative Methode auch hinsichtlich ihrer *Richtigkeit* untersucht und mit den beiden gebräuchlichsten Risikoindizes, AP_{CaOx} und RSS, verglichen werden.

Die statistische Betrachtung ergab eine lineare Regression zwischen BRI und AP_{CaOx} bzw. BRI und RSS mit Regressionskoeffizienten von $r=0,68$ respektive $r=0,71$. Die lineare Regression der rein rechnerisch ermittelten Indizes AP_{CaOx} und RSS ergab einen Regressionskoeffizienten von $r=0,88$ (alle Ergebnisse $p<0,01$, siehe Abb.19 und 20).

Als Ursache für die „eher moderaten Regressionskoeffizienten“ beim Vergleich der rechnerisch ermittelten Risikoindizes mit dem BRI gilt als wahrscheinlich, dass diese nur definierte laborchemisch bestimmte Harnparameter in die Interpretation des CaOx-Kristallisationsrisikos einbeziehen.

Dagegen tragen beim BRI durch die provozierte Kristallisation im Nativurin alle Harnkomponenten in ihren natürlichen Proportionen – wenngleich auch ohne deren unmittelbare qualitative und quantitative Kenntnis – zum Ergebnis des In-vitro-Tests bei. So spiegelt der BRI die komplexen Vorgänge der Biomineralisation besser wider als die rein rechnerisch ermittelten Gefährdungsindizes (Laube et al. 2000, Laube et al. 2004, Laube und Pullmann 2006).

Die alleinige Bestimmung der freien Kalziumionen im Harn mittels einer ionensensitiven liefert dagegen nur vorbehaltlich Hinweise zum Kristallisationsrisiko für CaOx (Laube und Pullmann 2006).

Ein weiterer Vorteil des BRI im Vergleich zu AP_{CaOx} und RSS ergibt sich aus einem raschen Analyseergebnis innerhalb von etwa 15 bis 20 Minuten. So könnten Arzt und Patient schon während der Sprechstunde erste Informationen zum CaOx-Kristallisationsrisiko des Urins erfahren oder den Erfolg eingeleiteter Metaphylaxemaßnahmen ohne erneute aufwändige Sammelurinanalytik bewerten. Auch Einsparungen bei den Laborkosten sind daraus für die Zukunft ableitbar.

Generell muss allerdings vor der Festlegung eines Metaphylaxeregimes eine ausführliche metabolische Sammelurinanalytik durchgeführt werden, um die stoffwechselbedingte und lithogenetisch relevante Pathologie diagnostizieren zu können (Straub et al. 2005).

Stör- und Einflussgrößen

Mögliche Störgrößen auf die BRI-Bestimmung im Nativurin bestehen wie bereits genannt darin, dass verdorbene oder zu stark eingetrübte Urine keine zuverlässigen Ergebnisse liefern. Hierfür ursächliche Harnwegsinfekte oder Hämaturien bedürfen vor jeder metabolischen Diagnostik eine Ursachenabklärung (Straub et al. 2005).

Auch könnten *falschnegative Ergebnisse* bezüglich des CaOx-Kristallisationsrisikos ermittelt werden, wenn bei zu kalter Urinlagerung bereits kleinste Kristallaggregate ausgefallen sind, und somit vom Messverfahren nicht mehr erfasst werden (Selbstkalibrierung des Gerätes auf die initiale Harntrübung vor jeder Messung).

Es bleibt festzustellen, dass die nach stattgehabter CaOx-Ausfällung „verlorenen“ Kalzium- und Oxalationen auch einer laborchemischen Analyse nicht mehr zugänglich sind und diese Fehlerquelle demzufolge auch AP_{CaOx} und RSS betrifft.

Falschpositive Ergebnisse sind möglich, wenn makroskopische Verunreinigungen (z.B. Haare, ausgeflockte organische Substanzen) die lichtoptische Phase der BRI-

Bestimmung noch vor der Ausbildung detektierbarer Kristallaggregate unterbrechen. Somit wird vermeintlich weniger Oxalsäure zu Induktion der Kristallbildung im Urin benötigt – der BRI ist erhöht ($BRI = [Ca^{2+}]/(Ox^{2-})$). Daher ist eine visuelle Überprüfung der Urinproben auf „mechanische“ Verunreinigungen vor jeder BRI-Bestimmung wichtig.

Das für die Praxis sicher größte Problem der rechnerischen Risikoindizes besteht in der kosten- und zeitaufwändigen Sammelurinanalytik, sodass in der Routine die Abschätzung des Kristallisationsrisikos erfahrungsgemäß oft nur anhand einzelner Laborwerte durchgeführt wird. Diese Vorgehensweise entspricht aber keinesfalls der komplexen Realität der Lithogenese und verbirgt nicht abschätzbare Risiken für den Patienten.

Diagnostische Relevanz der Risikoindizes in der Harnsteinmetaphylaxe

Um die diagnostische Wertigkeit des UROLIZER® im klinischen Alltag zu evaluieren, wurden die 24h-SU von 52 rezidivierenden CaOx-Steinbildnern prä- und synmetaphylaktisch sowohl mittels Routinelaborprogramm (inklusive Berechnung von AP_{CaOx} und RSS) als auch mit dem BRI-Verfahren hinsichtlich ihrer Lithogenität untersucht.

Entsprechend der diagnostizierten metabolischen Risikosituationen eines jeden Patienten – im konkreten Fall milde Hyperkalzurie, Hypozitraturie, niedriger Harn-pH oder ausgeprägte Hyperkalzurie – wurden diese einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt und gemäß der Deutschen Leitlinien zu Diagnostik Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis behandelt (Straub et al. 2005).

In der **Alkalizitratgruppe** zeigten sich die zu erwartenden Veränderungen der Urinzusammensetzung unter Alkalisierungstherapie: ein statistisch signifikanter Anstieg des Harn-pH, vermehrte Zitratausscheidung und -dissoziation sowie infolge dessen eine Verminderung der Konzentration freien Kalziums (siehe Abb.22 und 24). Weiterhin konnte ein Abfall der Gesamtkalziumexkretion sowie die Zunahme des Harnvolumens verzeichnet werden. Allerdings ist die Ursache der beiden letzteren Effekte nicht in der Alkalisierungstherapie zu suchen, sondern vielmehr in den allgemeinmetaphylaktischen Maßnahmen, welchen von den Patienten nach der Rekrutierung in der Steinsprechstunde offensichtlich mehr Beachtung geschenkt

wurde. Eventuell waren einige Patienten nach der eingehenden Aufklärung und Untersuchung im Rahmen der Studie motiviert, sich nicht nur an die Medikation, sondern darüber hinaus auch an diätetische Empfehlungen zu halten. Ein psychologisches Korrelat findet diese Erklärung im so genannten „*Rosenthal-Effekt*“, d.h. Patienten werden (wenn auch nur subtil und unwillentlich) manipuliert, gewünschte Reaktionen zu zeigen (Davison et Neale 1996).

Ähnliche Beobachtungen werden in der Literatur unter dem Namen „*stone clinic effect*“ beschrieben. So konnte gezeigt werden, dass sich bei rezidivierenden Steinbildnern im Rahmen von follow-up Studien auch ohne therapeutische Maßnahmen das Urinvolumen signifikant erhöht und die Harnübersättigung an lithogenen Ionen abnimmt. (Hosking et al. 1983, Carvalho 2004)

Letztlich spiegeln sich die metabolischen Urinveränderungen unter Metaphylaxe auch in den untersuchten Risikoindizes wider: Der BRI fiel von $1,08 (\pm 0,58) \text{ l}^{-1}$ auf $0,56 (\pm 0,39) \text{ l}^{-1}$. Ebenso konnte das Absinken von AP_{CaOx} und RSS von $1,25 (\pm 0,64)$ auf $0,85 (\pm 0,52)$ respektive $7,06 (\pm 3,62)$ auf $4,35 (\pm 2,83)$ verzeichnet werden (siehe Abb.22).

In der **HCT-Gruppe** wurden bei allen Patienten die zu erwartenden Effekte einer verminderten renalen Kalziumausscheidung beobachtet. Sie finden ihren Ausdruck im deutlichen Abfall des gesamten und freien Kalziums (siehe Abb.23 und 24).

Auch spiegeln die untersuchten Risikoindizes den Metaphylaxeerfolg wider: Der BRI fiel eindrucksvoll von $3,30 (\pm 1,15) \text{ l}^{-1}$ auf $1,60 (\pm 0,52) \text{ l}^{-1}$, ebenso sanken AP_{CaOx} von $2,13 (\pm 0,49)$ auf $1,38 (\pm 0,27)$ und RSS von $11,26 (\pm 3,37)$ auf $6,90 (\pm 1,35)$.

Eine diuretische Wirkung des HCT mit Hinblick auf ein signifikant erhöhtes Urinvolumen konnte nicht festgestellt werden. Dies erscheint bei einem Einsatz von 25 bis 37,5mg HCT – im Rahmen des festgelegten Metaphylaxeregimes – verwunderlich. Immerhin werden vergleichbare Dosen in Kombination mit ACE-Hemmern zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei bestehenden Ödemen bzw. ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention eingesetzt (Hoppe et al.2005).

Ebenfalls wurde ein signifikanter Anstieg des Urin-pH von $6,04 (\pm 0,26)$ auf $6,23 (\pm 0,25)$ beobachtet ($p < 0,05$). Auch das Zitrat zeigt einen leicht steigenden Trend von $3,08 (\pm 1,24) \text{ mmol/d}$ auf $3,44 (\pm 1,53) \text{ mmol/d}$ (nicht signifikant) – siehe Abb.23.

Obgleich letztere Effekte mit Hinblick auf das Steinbildungsrisiko und Patientenwohl durchaus positiv zu beurteilen sind, waren sie im Rahmen der Monotherapie mit

Hydrochlorothiaziden zunächst nicht zu erwarten. Eher wäre sogar ein Abfall des Harn-pH aufgrund einer gewissen Carboanhydrase-Hemmwirkung der Thiaziddiuretika – und damit einhergehend vermehrter Protonenausscheidung – möglich (Lüllmann 2006).

Diese Abweichungen könnten ähnlich der Alkalizitratgruppe durch ein Beherzigen der allgemeinen Metaphylaxemaßnahmen von Seiten der Patienten – dem bereits erwähnten „*stone clinic effect*“ – bedingt sein. So könnte z.B. ein regelmäßiger Verzehr von Zitrusfrüchten oder bikarbonatreichen Mineralwässern diese Entwicklungen erklären (Hesse et al. 1993, Siener et al. 2004a).

Es lässt sich feststellen, dass prinzipiell *alle drei Risikoindizes* (BRI, AP_{CaOx} , RSS) geeignet sind sowohl das metabolische Grundrisiko zur CaOx-Steinbildung eines Patienten zu charakterisieren als auch den Metaphylaxeerfolg zu beschreiben.

Dennoch zeigte ein Vergleich der einzelnen „Risikoformeln“, dass gewisse Unterschiede – insbesondere die bessere Reflektion der komplexen Biomineralisationsvorgänge im Urin durch den BRI bei geringerem laborchemischem Aufwand – bestehen.

Besitzt der BRI einerseits mit einer in der Literatur angegebenen Sensitivität von 80% (im Vergleich: AP_{CaOx} 55%, RSS 65%; Laube et al. 2004) eine deutlich bessere Trennschärfe zwischen Gesunden und Steinbildnern, scheint er andererseits aufgrund falschpositiver Zuordnung von gesunden Normalprobanden mit einem Spezifitätsverlust von 30% den beiden anderen Risikoindizes unterlegen zu sein (Spezifität im Vergleich: BRI 70%, AP_{CaOx} 87%, RSS 78%; Laube et al. 2004). Der zitierten Arbeit von Laube et al. gegenübergestellt, sind die Ergebnisse der vorliegenden UROLIZER®-Studie hinsichtlich Trefferquote und Spezifität vergleichbar (Sensitivität 85%, Spezifität 77%, siehe Abb. 21).

Allerdings ist gerade für eine *Screening-Methode* – wie den in obliegender Arbeit untersuchten BRI-Schnelltest – die Sensitivität von besonders diagnostischer Bedeutung. Es gilt, das Harnsteinbildungsrisiko *gefährdeter Personen* zu beurteilen. Die eingeschränkte Spezifität kann hierbei durchaus in Kauf genommen werden. Eventuell sind einige der falschpositiven Probanden sogar tatsächlich potentielle Steinbildner. Überdies kann auch ein Gesunder immer wieder einmal – z.B. aufgrund exogener Faktoren wie Dehydratation und Ernährung – das metabolische Risiko

eines Steinbildners erlangen, ohne tatsächlich zu erkranken (Hesse et al. 1993, Siener und Hesse 2003, Laube et al. 2004, Taylor et al. 2005). Nicht zuletzt sind die renalen Ausscheidungsprofile lithogenetisch bedeutsamer Parameter zirkadianen Schwankungen unterworfen, sodass allein schon aus dieser Tatsache Konzentrationsspitzen mit erhöhten RSS- und AP_{CaOx} -Werten – und folglich auch höherem BRI – durchaus bei Gesunden auftreten können, ohne dabei im 24h-SU erfasst zu werden (Hesse und Bach 1982, Berg und Bothor 1987, Saw et al. 2008). Immerhin reflektiert der BRI nur das Kristallisationsrisiko für CaOx zu einem eng begrenzten Untersuchungszeitraum – die Werteinterpretation unter Berücksichtigung der jeweiligen Lebensumstände des Patienten oder weiterer klinischer Befunde obliegt letztendlich dem fachlich versierten Arzt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der BRI als neuer und innovativer Risikoindex im Vergleich zu den gebräuchlichen „Standardformeln“ sowohl diagnostische als auch rein praktikable Vorteile bei Charakterisierung des Kristallisationsrisikos für CaOx eines Urins aufweist. Diese sind im Hinblick auf eine gezieltere und effiziente Harnsteinnachsorge sicher nicht unerheblich und bieten das Verfahren für eine breite Anwendung in der urologischen Praxis an.

7. Schlussfolgerungen

Unter Zugrundelegung der Ergebnisse dieser klinischen Anwenderstudie verschafft der UROLIZER® in der täglichen Routine der Steinsprechstunde bei Kalziumoxalat-Risikopatienten den Vorteil einer schnellen, einfachen sowie zuverlässigen Bestimmung des Kristallisationsrisikos – auch ohne unmittelbare Kenntnis einer Vielzahl lithogenetisch relevanter Einzelparameter. Kosteneinsparungen in der Labordiagnostik sind hieraus für die Zukunft ableitbar.

Zum Festlegen geeigneter metaphylaktischer Maßnahmen ist allerdings zunächst eine kombinierte Messung von BRI und lithogenetisch relevanten Parametern aus einem 24h-Sammelurin angezeigt.

Die Resultate der vorliegenden Studie berechtigen zu der Feststellung, dass der UROLIZER® im Rahmen der Harnsteindispensaire geeignet ist, mit hoher analytischer Zuverlässigkeit das metabolische Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung in Patientenurinen zu diagnostizieren, als auch den Therapieeffekt eingeleiteter Metaphylaxemaßnahmen zu beschreiben. Folglich und basierend auf der gewährleisteten Lagerungsstabilität der Sammelurine bezüglich der BRI-Bestimmung eignet sich der UROLIZER® für eine breite Anwendung in der urologischen Praxis und metabolisch ausgerichteten Harnsteinzentren.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Jr., Moe OW, Sakhaee K. 2004. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*, 65 (2):386-392.
- Achilles W. 1987. Crystallization in gel matrices: a new experimental model of calcium stone formation. *Contrib Nephrol*, 58:59-64.
- Achilles W, Mergner C, Simon M. 1983. An optical micromethod for the determination of relative crystallisation rates of calcium oxalate in gels: method and preliminary results. *Urol Res*, 11 (2):87-91.
- Ansari MS, Gupta NP. 2003. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. *Urol Int*, 70 (4):255-261.
- Asper R. 1990. Stone analysis. *Urol Res*, 18 Suppl 1:S9-12.
- Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF. 2003. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 14 (12):3155-3166.
- Auer BL, Auer D, Rodgers AL. 1998. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. *Clin Chem Lab Med*, 36 (3):143-147.
- Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. 1993. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 150 (6):1761-1764.
- Baumann JM, Affolter B, Caprez U, Lauper D, Maier F, Siegrist HP, Zysset T. 2000. Nucleation and aggregation of calcium oxalate in whole urine;

- spectrophotometric sedimentation analysis: a new approach to study the aggregation of calcium oxalate dihydrate. *Urol Res*, 28:147-154.
- Berg W. 1985. Allgemeine Pathogenese des Harnsteinleidens. In: Allgemeine und spezielle Urologie. Band 8. Erste Aufl. Leipzig: Georg Thieme Verlag, 25-74.
- Berg W. 1990. Stoffwechsel und Pathophysiologie der Oxalsäure. *Z. Urol. Nephrol.* 83:481-488.
- Berg W, Bechler R. 2008. Alkalizitate zur Metaphylaxe des Harnsteinleidens. *Uro-News*, 6:57-59.
- Berg W, Bothor C. 1987. Experimentelle Untersuchungen zur Genese, Diagnostik und Metaphylaxe der Kalziumoxalaturolithiasis [Habilitation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Berg W, Bothor C, Geyer H. 1990. Untersuchungen zur Kristallisationsneigung von Kalziumoxalat in Urinen - eine Studie zur experimentellen und rechnerischen Ermittlung des Harnsteinbildungsrisikos. *Z Urol Nephrol*, 83:347-357.
- Berg W, Bothor C, Pirlich W, Janitzky V. 1986. Influence of magnesium on the absorption and excretion of calcium and oxalate ions. *Eur Urol*, 12 (4):274-282.
- Berg W, Hesse A, Schneider HJ. 1976. A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi. III. On the role of magnesium in the formation of oxalate calculi. *Urol Res*, 4 (4):161-167.
- Berg W, Janitzky V, Heynck H. 1994. Metaphylaxe der Kalziumoxalat-Urolithiasis – Bedeutung von Magnesium und Ballaststoffen. *TW Urol. Nephrol.* 6:338-344.
- Berg W, Mäurer F, Brundig P, Bothor C, Schulz E. 1983. Possibilities of computing urine parameters as a means of classification of normals and patients suffering from calcium oxalate lithiasis. *Eur Urol.* 9:353-358.

- Berg W, Schanz H, Eisenwinter B, Schorch P. 1992. [The incidence distribution and development of a trend of urinary stone substances. An evaluation of the data on over 210,000 urinary stone analyses from the area of the former GDR]. Urologe A, 31:98-102.
- Berg W, Szabo-Foldvari E. 1982. Das kristalline Harnsediment. Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- Bichler KH, Strohmaier WL, Mittermüller B. 1996. Kalziumstoffwechseluntersuchungen bei Patienten mit Hyperkalziurie. Urologe A. 35:408-412.
- Blaschke R, Schmandt W. 1978. Kugelförmige Calciumphosphat-Konkremente im Harn und in der Kernzone von Oxalatsteinen. In: Vahlensieck W und Gasser G, Hrsg. Pathogenese und Klinik der Harnsteine VI. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. 1993. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol, 22 Suppl 6:S78-86.
- Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A. 1999. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. Nephron, 81 Suppl 1:31-37.
- Bothor C, Berg W, Börner RH, Jakob M. 1982. [Gel model for measuring crystallization inhibitor activity]. Z Urol Nephrol, 75:689-698.
- Briellmann T, Hering F, Seiler H, Rutishauser G. 1985. The oxalate-tolerance-value: a whole urine method to discriminate between calcium oxalate-stoneformers and others. Urol Res, 13:291-295.
- Briellmann T, Hering F, Seiler H, Rutishauser G. 1987. Neuere Untersuchungen mit dem Oxalattoleranz-Test. Fortschr Urol Nephrol, 26:79-85.

- Brien G, Berg W, Bick C, Bothor C, Gremse D, Schubert G. 1985. Urolithiasis. In: Allgemeine und spezielle Urologie. Band 8. Erste Aufl. Leipzig: Georg Thieme Verlag.
- Brien G, Schubert G, Bick C. 1982. 10,000 analyses of urinary calculi using X-ray diffraction and polarizing microscopy. Eur Urol, 8:251-256.
- Brocks P, Dahl C, Wolf H, Transbol I. 1981. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Lancet, 2 (8238):124-125.
- Brundig P, Berg W, Naumann J, Hoppe H, Cumme GA, Achilles W, Schneider HJ. 1980. [Calcium oxalate activity products and discriminant analysis of urinary parameters as basis for a calcium oxalate screening program (author's transl)]. Urologe A, 19 (1):54-56.
- Brundig P, Berg W, Schneider HJ. 1979. [Investigations on formation risk of calcium oxalate stones with special regard to stress (author's transl)]. Urol Int, 34 (2):105-113.
- Brundig P, Berg W, Schneider HJ. 1981a. [Stress and risk of urolith formation. I. The influence of stress on lithogenous urinary substances (author's transl)]. Urol Int, 36 (3):199-207.
- Brundig P, Berg W, Schneider HJ. 1981b. [Stress and risk of urolith formation. II. The influence of stress on litholytic urinary substances (author's transl)]. Urol Int, 36 (4):265-273.
- Cao LC, Honeyman TW, Cooney R, Kennington L, Scheid CR, Jonassen JA. 2004. Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity. Kidney Int, 66 (5):1890-1900.
- Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. 2000. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. J Nephrol, 13 (3):169-177.

- Carvalho M, Ferrari AC, Renner LO, Vieira MA, Riella MC. 2004. [Quantification of the stone clinic effect in patients with nephrolithiasis]. *Rev Assoc Med Bras*, 50 (1):79-82.
- Chrousos GP, Gold PW. 1998. A healthy body in a healthy mind--and vice versa--the damaging power of "uncontrollable" stress. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (6):1842-1845.
- Chu JY, Margen S, Costa FM. 1975. Studies in calcium metabolism. II. Effects of low calcium and variable protein intake on human calcium metabolism. *Am J Clin Nutr*, 28 (9):1028-1035.
- Churchill DN. 1987. Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis. A guide to critical appraisal. *Miner Electrolyte Metab*, 13 (4):294-304.
- Churchill DN, Maloney CM, Nolan R, Gault MH, Winsor G. 1980. Pediatric urolithiasis in the 1970s. *J Urol*, 123 (2):237-238.
- Coe FL. 1980. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Adv Exp Med Biol*, 128:439-450.
- Coe FL. 1983. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*, 24 (3):392-403.
- Coe FL, Kavalach AG. 1974. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 291 (25):1344-1350.
- Coe FL, Parks JH, Asplin JR. 1992. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*, 327 (16):1141-1152.
- Coe FL, Raisz L. 1973. Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. *Lancet*, 1 (7795):129-131.

- Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, Fadilla M, Garty M. 1998. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*, 54 (6):455-458.
- Costanzo LS, Windhager EE. 1978. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol*, 235 (5):F492-506.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. 1997. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*, 8 (10):1568-1573.
- Daudon M, Jungers P. 2004. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol*, 98 (2):p31-36.
- Davison GC, Neale JM. 1996. *Klinische Psychologie*. Vierte Aufl. Psychologie Verlagsunion, Weinheim.
- de Water R, Leenen PJ, Noordermeer C, Nigg AL, Houtsmuller AB, Kok DJ, Schroder FH. 2001. Cytokine production induced by binding and processing of calcium oxalate crystals in cultured macrophages. *Am J Kidney Dis*, 38 (2):331-338.
- Dosch W. 1975. Genese und Wachstum von Harnsteinen. *Fortschr Urol Nephrol*, 4:67-74.
- Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. 2002. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol*, 68 (8):3841-3847.
- Ebisuno S, Morimoto S, Yasukawa S, Ohkawa T. 1991. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. *Br J Urol*, 67 (3):237-240.
- Eckart WU. 2004. *Geschichte der Medizin*. Fünfte Aufl. Springer Verlag.

- Eichenauer R. 2003. Urolithiasis. In: Klinikleitfaden Urologie. Dritte Aufl. München, Jena: Urban&Fischer Verlag, 569-600.
- Evan AP, Lingeman J, Coe FL, Shao Y, Miller N, Matlaga B, Phillips C, Sommer A, Worcester E. 2007. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*, 71 (8):795-801.
- Evan AP, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. 2006. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*, 69 (8):1313-1318.
- Favus MJ, Coe FL. 1980. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 53:265-271.
- Finlayson B. 1978. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int*, 13 (5):344-360.
- Finlayson B, Reid F. 1978. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol*, 15 (6):442-448.
- Gambara G, D'Angelo A, Fabris A, Tosetto E, Anglani F, Lupo A. 2004. Crystals, Randall's plaques and renal stones: do bone and atherosclerosis teach us something? *J Nephrol*, 17 (6):774-777.
- Gebhardt M. 1974. Harnsteinbildung aus mineralogischer Sicht. *Fortschr Urol Nephrol*, 4:32-35.
- Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, Hrsg. 2006. Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt. Elfte Aufl. Schattauer Verlag, 1114-1116.
- Gershoff SN, Faragalla FF, Nelson DA, Andrus SB. 1959. Vitamin B6 deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *Am J Med*, 27 (1):72-80.

- Gill WB, Karesh JW, Garsin L, Roma MJ. 1977. Inhibitory effects of urinary macromolecules on the crystallization of calcium oxalate. *Invest Urol*, 15 (2):95-99.
- Grases F, Costa-Bauza A, March JG, Masarova L. 1991. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res*, 19 (6):375-380.
- Gohel MD, Au DWT. 2004. *Kidney Stones: Inside & Out*. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis, Hong Kong, China: The Hong Kong Polytechnic University.
- Haerting R, Berg W, Bothor C. 1988. Untersuchungen zur Praxisrelevanz von "Risikoformeln" und Diskriminanzfunktionen in der Diagnostik und Metaphylaxe des Calciumoxalatsteinleidens. IX. Jenaer Harnsteinsymposium 1987. In: *Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena.*:39-40.
- Hamm LL. 1990. Renal handling of citrate. *Kidney Int*, 38 (4):728-735.
- Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW. 2006. *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int*, 69 (4):691-698.
- Hautmann R, Lutzeyer W. 1986. *Harnsteinfibel*. Zweite Aufl. Deutscher Aerzte-Verlag.
- Hautmann R, Straub M. 2006. Harnsteine. *Metabolismus und Diagnostik*. *Urologe A*, 45:181-184.
- Hess B, Mauron H, Ackermann D, Jaeger P. 1999. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol*, 36 (2):136-143.

- Hess B, Zipperle L, Jaeger P. 1993. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol*, 265 (6 Pt 2):F784-791.
- Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. 2003. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*, 44 (6):709-713.
- Hesse A, Sanders G, Leusmann DB. 1986. Analysis of canine urinary stones using infrared spectroscopy and scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc*, (Pt 4):1705-1712.
- Hesse A, Schneider HJ, Berg W, Hienzsche E. 1975. Uric acid dihydrate as urinary calculus component. *Invest Urol*, 12 (5):405-409.
- Hesse A, Siener R, Heynck H, Jähnen A. 1993. The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc*, 7 (3):1119-1127; discussion 1127-1118.
- Hesse A, Straub M. 2006. Rational evaluation of urinary stone disease. *Urol Res*, 34 (2):126-130.
- Hesse A, Tiselius HG, A. J. 1996. Urinary stones - Diagnosis, treatment and prevention of recurrence. New York: Karger.:62 ff.
- Hill GL. 1982. Metabolic complications of ileostomy. *Clin Gastroenterol*, 11 (2):260-267.
- Hirose M, Tozawa K, Okada A, Hamamoto S, Shimizu H, Kubota Y, Itoh Y, Yasui T, Kohri K. 2008. Glyoxylate induces renal tubular cell injury and microstructural changes in experimental mouse. *Urol Res*, 36 (3-4):139-147.

- Hofbauer J, Zechner O. 1988. Impact of allopurinol treatment on the prevention of hyperuricosuric calcium oxalate lithiasis. *Eur Urol*, 15 (3-4):227-229.
- Holmes RP, Goodman HO, Hart LJ, Assimos DG. 1993. Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int*, 44 (2):366-372.
- Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH. 1983. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 130 (6):1115-1118.
- Hoppe B, Beck B, Gatter N, von Unruh G, Tischer A, Hesse A, Laube N, Kaul P, Sidhu H. 2006. *Oxalobacter formigenes*: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. 70(7):1305-1311.
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. 2005. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie*, 94:488-509.
- Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. 2003. Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology*, 62 (6):1123-1128.
- Itoh Y, Yasui T, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. 2005. Examination of the anti-oxidative effect in renal tubular cells and apoptosis by oxidative stress. *Urol Res*, 33 (4):261-266.
- Jaggi M, Nakagawa Y, Zipperle L, Hess B. 2007. Tamm-Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. *Urol Res*, 35 (2):55-62.
- Kavanagh JP, Laube N. 2006. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? *J Urol*, 175 (2):766-770.
- Khan SR, Byer KJ, Thamilselvan S, Hackett RL, McCormack WT, Benson NA, Vaughn KL, Erdos GW. 1999. Crystal-cell interaction and apoptosis in oxalate-

- associated injury of renal epithelial cells. J Am Soc Nephrol, 10 Suppl 14:S457-463.
- Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. 2006. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxy-L-proline. Kidney Int, 70 (5):914-923.
- Knoll T. 2008. Das Harnsteinleiden - Ein Symptom des Metabolischen Syndroms? [Vortrag]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität, Jenaer Harnsteinsymposium 2008.
- Koch H, Brenner G, Kerek-Bodden H. 2007. Die 50 häufigsten Diagnosestellungen (ICD-10-Schlüsselnummern) des Gesamtjahres 2006 für 12 ausgewählte Fachgebiete. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. p.15.
- Koide T, Takemoto M, Itatani H, Takaha M, Sonoda T. 1981. Urinary macromolecular substances as natural inhibitors of calcium oxalate crystal aggregation. Invest Urol, 18 (5):382-386.
- Kok DJ, Khan SR. 1994. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. Kidney Int, 46 (3):847-854.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen LJ, Bijvoet OL. 1988. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. Kidney Int, 34 (3):346-50.
- Laerum E, Larsen S. 1984. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. Acta Med Scand, 215 (4):383-389.
- Laerum E, Ommundsen OE, Gronseth JE, Christiansen A, Fagertun HE. 1995. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. Eur Urol, 28 (2):108-111.

- Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A. 2004. Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples: the BONN Risk Index in comparison to other risk formulas. *J Urol*, 172 (1):355-359.
- Laube N, Pullmann M. 2006. The use of risk indices: do they predict recurrence? Yes, they (at least some) do. *Urol Res*, 34 (2):118-121.
- Laube N, Schmidt M, Hesse A. 2003. [Monitoring of the treatment of calcium-oxalate stone formers with the Bonn-Risk-Index]. *Urologe A*, 42 (2):243-249.
- Laube N, Schneider A, Hesse A. 2000. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. *Urol Res*, 28 (4):274-280.
- Laube N, Zimmermann DJ. 2004. The influence of freezer storage of urine samples on the BONN-Risk-Index for calcium oxalate crystallization. *Clin Chem Lab Med*, 42 (6):665-669.
- Leusmann DB. 1981. Zusammenfassende Ergebnisse der kombinierten Phasen- und Gefügeanalyse von Harnsteinen mittels Röntgenbeugung und Rasterelektronenmikroskopie. In: Vahlensieck W und Gasser G, Hrsg. Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. 1990. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol*, 24 (3):205-210.
- Lewandowski S, Rodgers AL, Laube N, von Unruh G, Zimmermann D, Hesse A. 2005. Oxalate and its handling in a low stone risk vs a stone-prone population group. *World J Urol*, 23 (5):330-333.
- Lieske JC, Deganello S, Toback FG. 1999. Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron*, 81 Suppl 1:8-17.

- Lieske JC, de la Vega LS, Gettman MT, Slezak JM, Bergstralh EJ, Melton LJ, 3rd, Leibson CL. 2006. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis*, 48 (6):897-904.
- Lieske JC, Leonard R, Swift H, Toback FG. 1996. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to anionic sites on the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol*, 270 (1 Pt 2):F192-199.
- Lieske JC, Norris R, Swift H, Toback FG. 1997. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney Int*, 52 (5):1291-1301.
- Lieske JC, Toback FG. 1993. Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals. *Am J Physiol*, 264 (5 Pt 2):F800-807.
- Lieske JC, Walsh-Reitz MM, Toback FG. 1992. Calcium oxalate monohydrate crystals are endocytosed by renal epithelial cells and induce proliferation. *Am J Physiol*, 262 (4 Pt 2):F622-630.
- Ljunghall S, Danielson BG, Fellstrom B, Holmgren K, Johansson G, Wikstrom B. 1985. Family history of renal stones in recurrent stone patients. *Br J Urol*, 57 (4):370-374.
- Lonsdale K. 1968. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature*, 217 (5123):56-58.
- Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. 2008. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*,
- Low RK, Stoller ML, Schreiber CK. 2000. Metabolic and urinary risk factors associated with Randall's papillary plaques. *J Endourol*, 14 (6):507-510.
- Lundstam SO, Leissner KH, Wahlander LA, Kral JG. 1982. Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet*, 1 (8281):1096-1097.

- Lüllmann H. 2006. Pharmakologie und Toxikologie. 16. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 200-212.
- Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. 2004. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*, 65 (4):1422-1425.
- Marangella M, Maddalena D, Fruttero B, Bruno M, Malfi B, Linari F. 1979. [Hyperoxaluria in renal calculosis and in Crohn's disease]. *Minerva Nefrol*, 26 (4):543-548.
- Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, Bagnis C, Bruno M, Ramello A. 2000. Renal stones: from metabolic to physicochemical abnormalities. How useful are inhibitors? *J Nephrol*, 13 Suppl 3:S51-60.
- Massey LK, Sutton RA. 1993. Modification of dietary oxalate and calcium reduces urinary oxalate in hyperoxaluric patients with kidney stones. *J Am Diet Assoc*, 93 (11):1305-1307.
- Meyer JL, Smith LH. 1975. Growth of calcium oxalate crystals. I. A model for urinary stone growth. *Invest Urol*, 13 (1):31-35.
- Miller K. 2003. Interventionelle Steintherapie. In: Jocham D, Miller K, Hrsg. *Praxis der Urologie*. Thieme-Verlag.:25-45.
- Mittal RD, Kumar R. 2004. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: role in calcium oxalate urolithiasis. *J Endourol*, 18 (5):418-424.
- Moe OW. 2006. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 367:333-344.
- Monico CG, Weinstein A, Jiang Z, Rohlinger AL, Cogal AG, Bjornson BB, Olson JB, Bergstrahl EJ, Milliner DS, Aronson PS. 2008. Phenotypic and functional analysis of human SLC26A6 variants in patients with familial hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis*. 52(6):1096-1103.

- Moran ME, Das S, Rosenberg SA. 2005. Sir William Osler's perceptions of urolithiasis and the case of the indigo calculus. *J Endourol*, 19 (10):1157-1160.
- Nagai R, Kooh SW, Balfe JW, Fenton T, Halperin ML. 1997. Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: pathogenesis of impaired acidification. *Pediatr Nephrol*, 11 (5):633-636.
- Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, Feuerman M, Friedman L. 1997. Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int J Epidemiol*, 26 (5):1017-1023.
- Norman RW, Scurr DS, Robertson WG, Peacock M. 1985. Sodium pentosan polysulphate as a polyanionic inhibitor of calcium oxalate crystallization in vitro and in vivo. *Clin Sci (Lond)*, 68 (3):369-371.
- Nowicki M, Kokot F, Surdacki A. 1998. The influence of hyperinsulinaemia on calcium-phosphate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 13 (10):2566-2571.
- Pak CY. 2008. Medical stone management: 35 years of advances. *J Urol*. 180(3):813-819.
- Pak CY, Hayashi Y, Finlayson B, Chu S. 1977. Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate in urine: a comparison of three methods. *J Lab Clin Med*, 89 (4):891-901.
- Pak CY, Kaplan RA. 1975. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hyperkalciuria. *N Engl J Med*. 292:497-500.
- Pak CY, Moe OW, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR. 2005. Physicochemical metabolic characteristics for calcium oxalate stone formation in patients with gouty diathesis. *J Urol*, 173 (5):1606-1609.

- Peacock M, Robertson WG. 1979. The biochemical aetiology of renal lithiasis. In: I. E. A. Wickham: Urinary calculus disease. Churchill Livingstone, Edingburgh-London-New York.:69-95.
- Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. 1999. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol, 13 (9):679-685.
- Porowski T, Zoch-Zwierz W, Konstantynowicz J, Taranta-Janusz K. 2008. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. Pediatr Nephrol, 23 (7):1123-1128.
- Prien EL. 1955. Studies in urolithiasis. III. Physicochemical principles in stone formation and prevention. J Urol, 73 (4):627-652.
- Raabflaub J. 1963. Komplexchemische Grundlagen der Harnsteingenesese. Helv. med. Acta 30, 724.
- Randall A. 1937. The origin and growth of renal calculi. Ann Surg, 105 (6):1009-1027.
- Rinnab L, Hautmann R, Straub M. 2004. Alkalizitate in der Urologie. Eine Standortbestimmung. Urologe A, 43 (4):429-439.
- Robertson WG. 1987. Diet and calcium stones. Miner Electrolyte Metab, 13 (4):228-234.
- Robertson WG, Khan SR, Preminger GM, Ryall RL, Suzuki K, Tiselius HG. 2008. Urolithiasis. Proceedings of the 11th Symposium on Urolithiasis, Nizza 2008 [Sonderausgabe]. Urol Res, Vol. 36.
- Robertson WG, Peacock M. 1972. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. Clin Sci, 43 (4):499-506.

- Robertson WG, Peacock M. 1985. Pathogenesis of urolithiasis. In: H.-J. Schneider: Urolithiasis-Etiology, Diagnosis (Handbook of Urology, Bd. 17/I). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo.:185-334.
- Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB. 1978. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol*, 50 (7):449-454.
- Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, Marshall DH, Nordin BE. 1976. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med*, 294 (5):249-252.
- Robertson WG, Peacock M, Nordin BE. 1969a. The significance of crystalluria in renal stone formation. *Br J Surg*, 56 (5):388-389.
- Robertson WG, Peacock M, Nordin BE. 1969b. Calcium crystalluria in recurrent renal-stone formers. *Lancet*, 2 (7610):21-24.
- Rodriguez-Soriano J. 2000. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis--from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol*, 14 (12):1121-1136.
- Ryall RL. 1997. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol*, 15 (3):155-164.
- Ryall RL. 2008. The future of stone research: rummagings in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res*, 36 (2):77-97.
- Ryall RL, Chauvet MC, Grover PK. 2005. Intracrystalline proteins and urolithiasis: a comparison of the protein content and ultrastructure of urinary calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals. *BJU Int*, 96 (4):654-663.
- Ryall RL, Harnett RM, Hibberd CM, Edyvane KA, Marshall VR. 1991. Effects of chondroitin sulphate, human serum albumin and Tamm-Horsfall mucoprotein on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine. *Urol Res*, 19 (3):181-188.

- Ryall RL, Harnett RM, Marshall VR. 1981. The effect of urine, pyrophosphate, citrate, magnesium and glycosaminoglycans on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. Clin Chim Acta, 112 (3):349-356.
- Saw NK, Rao PN, Kavanagh JP. 2008. A nidus, crystalluria and aggregation: key ingredients for stone enlargement. Urol Res. 36(1):11-15.
- Sakhaee K. 2008. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. Kidney Int, 1523-1755.
- Schneider HJ. 1982. What is a urolith and what is a recurrent urolith? JUrol 127 (1):72-74.
- Schneider HJ, Berenyi M, Hesse A, Tscharnke J. 1973. Comparative urinary stone analyses. Quantitative chemical, x-ray diffraction, infrared spectroscopy and thermo-analytical procedures. Int Urol Nephrol, 5 (1):9-17.
- Schneider HJ, Berg W. 1982. Zusammensetzung und Morphologie der Harnkonkremente. In: Handbook of Urology, Vol.X, Urolithiasis. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- Schneider HJ, Bothor W, Berg W, Börner RH, Jakob M. 1983. A gel model for measuring crystallization inhibitor activities. Urol Int, 38 (1):33-38.
- Schneider HJ, Janitzky H, Schuler G. 1979. [Somatic parameters in patients with urinary calculi and their relationship to age, sex and kind of calculus]. Z Urol Nephrol, 72 (5):315-321.
- Schneider HJ, Schüler G, Janitzky H. 1980. [Psychosomatic parameters in urolithiasis and their relation to sex and type of calculus--study using a modified complaint questionnaire]. Z Urol Nephrol, 73 (7):523-530.
- Schubert G. 2006. Stone analysis. Urol Res, 34 (2):146-150.

- Schubert G, Brien G, Bick C. 1983. Separate examinations on core and shell of urinary calculi. *Urol Int*, 38 (2):65-69.
- Schulz E, Hackeschmidt M, Stadie G. 1982. Flow technic analysis of the pyelo-calical system with reference to the origin of urinary calculi. II. 1st experimental results. *Z Urol Nephrol*, 75(11): 771-779.
- Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. 2001. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J Endourol*, 15 (3):233-235.
- Shepard TH, 2nd, Creighton SA, Krebs EG, Lee LW, Thuline HC. 1960. Primary hyperoxaluria. I. Clinical and pathologic findings in a patient with calcium oxalate nephrocalcinosis. *Pediatrics*, 25:582-591.
- Siener R. 2008. Lifestyle und Urolithiasis [Vortrag]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität, Jenaer Harnsteinsymposium 2008.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. 2004b. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res*. 12(1):106-113.
- Siener R, Hesse A. 2003. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr*, 57 Suppl 2:S47-51.
- Siener R, Hesse A. 2005. Recent advances in nutritional research on urolithiasis. *World J Urol*, 23 (5):304-308.
- Siener R, Jahnen A, Hesse A. 2004a. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur J Clin Nutr*, 58 (2):270-276.
- Sikora P, von Unruh GE, Beck B, Feldkötter M, Zajackowska M, Hesse A, Hoppe B. 2008. [¹³C₂]oxalate absorption in children with idiopathic calcium oxalate urolithiasis or primary hyperoxaluria. *Kidney Int*. 73(10):1181-1186.

- Soygur T, Akbay A, Kupeli S. 2002. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol*, 16 (3):149-152.
- Straub M, Hautmann R. 2006. Urolithiasis-Harnsteinerkrankung. In: Hautmann R, Huland H, Hrsg. *Urologie*. Dritte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 259-291.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. 2005. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*, 23 (5):309-323.
- Strohmaier WL. 2000. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol*, 37 (3):339-344.
- Strohmaier WL. 2006. Ökonomische Aspekte der evidenzbasierten Harnsteinmetaphylaxe. *Urologe*, 45(11):1406-1409.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. 2005. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*, 293 (4):455-462.
- Tiselius HG. 1984. A simplified estimate of the ion-activity product of calcium phosphate in urine. *Eur Urol*, 10 (3):191-195.
- Tiselius HG. 1997. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol*, 15 (3):176-185.
- Tiselius HG. 2003a. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int*, 91 (8):758-767.

- Tiselius HG. 2003b. Is precipitation of calcium phosphate an important factor for the development of calcium oxalate stones in the urinary tract? *Front Biosci*, 8:s326-332.
- Tiselius HG. 2006. Patients' attitudes on how to deal with the risk of future stone recurrences. *Urol Res*, 34 (4):255-260.
- Tiselius HG, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, Knoll T, Türk C. 2006. Guidelines on Urolithiasis. In: *European Association of Urology - Guidelines. Edition 2006.*
- Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, Nilsson MA. 1993. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc*, 7 (1):381-389; discussion 389-390.
- Trinchieri A. 2006. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urol Res*, 34 (2):151-156.
- Troxel SA, Sidhu H, Kaul P, Low RK. 2003. Intestinal *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate. *J Endourol*, 17 (3):173-176.
- Voss S, Zimmermann DJ, Hesse A, von Unruh GE. 2004. The effect of oral administration of calcium and magnesium on intestinal oxalate absorption in humans. *Isotopes Environ Health Stud*, 40 (3):199-205.
- Wendt-Nordahl G, Evan AP, Spahn M, Knoll T. 2008. Kalziumoxalatsteinbildung
Neue pathogenetische Aspekte einer alten Erkrankung. *Urologe A*, 47 (5): 538-544.
- Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. 1985. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol*, 134 (6):1242-1244.

- Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, Meyers AM. 1999. Lithogenic risk factors in normal black volunteers, and black and white recurrent stone formers. *BJU Int*, 84 (3):243-248.
- Williams HE. 1978. Oxalic acid and the hyperoxaluric syndromes. *Kidney Int*, 13 (5):410-417.
- Yasui T, Sato M, Fujita K, Ito Y, Nomura S, Kohri K. 2001. Effects of allopurinol on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. *Nephron*. 87(2):170-176.
- Yendt ER. 1970. Renal calculi. *Can Med Assoc J*, 102 (5):479-489.

9. Anhang

9.1. Publikationsliste

9.1.1. Peer-Review

Berg W, Bechler R, Laube N. 2009. Analytical precision of the UROLIZER® for the determination of the BONN-Risk-Index (BRI) for calcium oxalate Urolithiasis and evaluation of the influence of 24h-urine storage at moderate temperatures on BRI. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM): CCLM-D-08-00469R1, 08.01.2009 accepted, in press.

Berg W, Bechler R, Haas C, Laube N. 2009. Relevance of the BONN-Risk-Index (BRI) for metabolic monitoring of patients with calcium oxalate urolithiasis – a clinical application study of the UROLIZER®. Urological Research (Urol Res): URES-D-08-00100R1, 05.01.2009 accepted, in press.

9.1.2. Vorträge und Poster

Berg W, Bechler R, Huschke T, Laube N. 2008. Significance of the BONN-Risk-Index (BRI) for metabolic monitoring of patients with calcium oxalate urolithiasis: a clinical use study of the UROLIZER® [Poster]. Nizza: 11th International Symposium on Urolithiasis, 2.-5. September 2008.

Laube N, Bechler R, Berg W. 2008. UROLIZER® – Wo stehen wir? [Vortrag], Jenaer Harnsteinsymposium: 11. Oktober 2008.

9.1.3. Facharztinformationen

Berg W, Bechler R, Huschke T. 2007. Bildungsrisiko von Kalziumoxalatharnsteinen – eine klinische Anwenderstudie am UROLIZER® [Sonderausgabe]. Lebendige Wissenschaft – Spitzenforschung in der Urologie. Alpha-Verlag, Lampertheim, 70-73.

Berg W, Bechler R. 2007. Rezidivprophylaxe des Harnsteinleidens – Risikofaktor Hypozitraturie [Sonderausgabe]. Lebendige Wissenschaft – Spitzenforschung in der Urologie. Alpha-Verlag, Lampertheim, 74-75.

Berg W, Bechler R, Huschke T, Laube N. 2008. Relevanz des BONN-Risk-Index (BRI) für die Diagnostik und Metaphylaxe der Kalziumoxalaturolithiasis – eine klinische Anwenderstudie am UROLIZER®. pharma-aktuell, Ausgabe 2, 2008: 50-51.

Berg W, Bechler R. 2008. Alkalizitate zur Metaphylaxe des Harnsteinleidens. Welchen Urin-pH für welchen Stein anstreben? Uro-News, Ausgabe 6, 2008: 57-58.

Berg W, Bechler R, Huschke T, Laube N. 2008. Bei Kalziumoxalatsteinleiden das Kristallisationsrisiko schnell und einfach einschätzen. espanews, Ausgabe 7, 2008: 2-5.

Berg W, Bechler R, Huschke T, Laube N. 2008. Significance of the BONN-Risk-Index (BRI) for metabolic monitoring of patients with calcium oxalate urolithiasis: a clinical use study of the UROLIZER® [Abstract]. Urol Res, 3-4 (36):197.

9.2. Sonstiges

24h-Sammelurin

Sammeltag

Den ersten Morgenharn direkt nach dem Aufstehen bitte nicht in dem braunen Gefäß sammeln (normaler Toilettengang). Bitte notieren Sie aber jetzt die Uhrzeit und das Datum, denn ab jetzt wird der Urin gesammelt.

Jede Blasenentleerung wird ab sofort vollständig in dem Sammelgefäß aufgefangen. Bitte beachten sie: Auch vor jedem Stuhlgang den Harn in das Gefäß geben.

Am nächsten Tag entleeren Sie ihren Morgenurin zur gleichen Uhrzeit wie am Vortag entsprechend Ihrer Notiz in den Sammelbehälter. Danach ist die Sammelperiode von genau 24 Stunden beendet. Bitte den gesamten Urin gut durchmischen (eventuell zweites Gefäß benutzen), das Gesamtvolumen notieren und das Gefäß in die Klinik bringen.



Tab.I: Individuelle Ergebnisse der 24h-SU-Analyse in der Alkalizitratgruppe. BRI in [l⁻¹], 24hV in [l], Ca²⁺ in [mmol/l]* in [mmol/d]

Nr.	sex	vor Alkalizitrattherapie										unter Alkalizitrattherapie									
		BRI	AP	RSS	24hV	pH	Ca ²⁺	*Ca	*Mg	*OS	*ZS	BRI	AP	RSS	24hV	pH	Ca ²⁺	*Ca	*Mg	*OS	*ZS
1	m	1.10	0.86	5.28	2.50	5.6	0.45	4.6	4.3	0.52	2.93	0.30	0.61	2.46	3.50	6.7	0.32	4.7	3.6	0.50	4.45
2	f	1.90	1.27	7.64	2.60	6.6	0.83	7.8	3.0	0.46	2.26	1.60	1.17	7.44	1.90	6.7	0.62	6.7	3.4	0.44	2.11
3	m	1.20	1.36	5.12	2.60	5.5	0.60	5.4	2.5	0.44	0.47	0.90	0.87	3.90	2.90	6.3	0.48	5.3	2.7	0.44	2.00
4	f	0.40	0.87	2.52	3.60	6.4	0.33	3.0	9.7	0.71	0.36	0.20	0.48	2.22	2.90	6.7	0.29	2.4	4.9	0.49	1.71
5	m	1.00	0.85	4.70	2.20	5.5	0.48	2.0	4.5	0.63	0.79	0.80	1.57	6.84	2.90	6.4	0.46	4.7	3.2	0.84	1.45
6	m	1.70	2.35	13.97	1.90	5.9	0.64	7.2	5.6	0.64	1.82	0.90	1.36	8.23	2.30	6.7	0.46	5.6	5.0	0.63	3.74
7	m	2.10	3.59	17.86	1.80	6.0	0.71	9.3	3.1	0.72	2.12	1.50	2.86	14.46	1.90	6.5	0.63	9.1	3.1	0.74	4.86
8	m	1.30	0.97	4.23	4.20	5.5	0.71	7.2	9.5	0.66	2.14	0.70	0.56	2.35	3.50	6.4	0.48	4.9	14.9	0.61	7.74
9	m	1.00	0.76	3.61	3.60	6.2	0.53	5.8	4.1	0.47	1.98	0.40	0.55	2.59	3.80	6.7	0.32	5.5	4.6	0.46	4.48
10	m	0.70	0.52	3.88	1.90	5.5	0.48	2.0	2.5	0.35	1.29	0.50	0.29	1.34	2.00	6.6	0.32	1.6	2.8	0.32	3.82
11	f	0.70	0.69	3.37	1.70	6.0	0.38	1.9	1.1	0.46	2.91	0.20	0.30	1.08	2.60	7.1	0.25	1.5	1.5	0.45	4.56
12	m	0.40	0.51	3.11	3.10	6.0	0.23	1.3	0.9	0.63	0.53	0.10	0.27	0.97	3.40	6.7	0.10	1.0	1.1	0.61	2.21
13	f	2.50	1.37	10.30	1.00	5.8	0.79	5.0	4.3	0.26	2.01	1.40	0.49	2.75	1.90	6.8	0.58	4.8	5.5	0.23	4.87
14	f	0.90	0.84	9.61	3.20	6.3	0.48	6.3	3.2	0.46	3.10	0.80	0.67	3.43	3.00	6.7	0.46	6.5	3.2	0.38	5.64
15	m	1.20	1.66	7.49	1.50	5.7	0.60	5.1	4.5	0.38	0.75	1.00	1.27	6.05	1.80	7.0	0.52	5.2	4.2	0.40	1.86
16	m	1.10	1.27	7.92	2.40	6.0	0.63	6.5	4.1	0.52	3.36	0.80	0.90	4.73	2.50	7.2	0.60	6.2	3.8	0.42	3.88
17	m	1.10	1.69	9.09	2.30	5.7	0.60	7.1	5.9	0.66	3.52	0.70	1.37	7.71	2.40	6.8	0.48	5.8	7.1	0.68	3.58
18	m	0.90	1.15	6.46	1.40	5.6	0.53	3.6	6.3	0.42	1.75	0.50	0.62	3.24	2.00	6.6	0.41	2.8	6.5	0.48	4.04
19	m	0.80	0.68	2.97	3.00	6.1	0.49	5.0	3.1	0.40	2.37	0.20	0.37	2.20	4.00	6.8	0.31	4.4	3.2	0.35	3.20
20	f	0.70	0.93	6.68	1.50	6.1	0.41	3.0	2.5	0.44	3.74	0.30	0.71	2.78	2.30	7.1	0.38	3.4	2.2	0.48	4.51
21	f	1.50	0.84	4.14	3.00	5.8	0.64	7.3	4.4	0.44	5.01	0.50	0.69	3.91	3.40	6.7	0.34	7.1	5.0	0.44	5.82
22	m	0.70	1.58	9.61	2.20	5.8	0.41	4.6	4.2	0.82	3.67	0.40	0.78	3.24	2.80	7.0	0.34	4.4	4.0	0.58	5.20
23	m	1.10	1.27	7.81	1.10	5.7	0.44	4.6	3.6	0.26	1.47	0.60	0.58	3.32	2.20	6.9	0.38	5.0	3.8	0.28	3.68
24	f	0.50	0.69	4.27	2.60	6.1	0.38	3.9	3.7	0.50	4.24	0.50	0.71	3.33	2.50	6.6	0.32	4.0	3.2	0.48	4.43
25	m	1.50	1.87	11.41	1.50	5.5	0.63	6.3	3.0	0.45	2.64	0.60	1.03	5.95	2.40	6.4	0.44	5.8	3.4	0.48	4.08
26	m	2.40	1.86	10.51	1.90	5.6	0.69	7.1	2.5	0.44	1.41	1.20	1.30	7.42	2.80	6.8	0.51	6.6	2.2	0.56	2.88
27	m	1.10	0.92	4.28	2.00	5.8	0.56	5.6	6.0	0.35	2.36	0.40	0.52	2.85	3.20	6.6	0.35	5.0	8.5	0.41	3.84
MV	-	1.05	1.23	6.96	2.31	5.86	0.54	5.13	4.15	0.50	2.26	0.56	0.85	4.33	2.70	6.72	0.41	4.81	4.32	0.49	3.88
MD	-	1.10	0.97	6.46	2.20	5.80	0.53	5.10	4.10	0.46	2.14	0.60	0.69	3.32	2.60	6.70	0.41	5.00	3.60	0.48	3.88
S	-	0.55	0.65	3.64	0.79	0.29	0.14	2.01	2.02	0.14	1.18	0.39	0.52	2.83	0.61	0.22	0.12	1.82	2.60	0.13	1.40

Tab.II: Individuelle Ergebnisse der 24h-SU-Analyse in der HCT-Gruppe. BRI in [l^{-1}], 24hV in [l], Ca^{2+} in [mmol/l], * in [mmol/d]

Nr.	sex	vor HCT-Therapie										unter HCT-Metaphylaxe									
		BRI	AP	RSS	24hV	pH	Ca^{2+}	*Ca	*Mg	*OS	*ZS	BRI	AP	RSS	24hV	pH	Ca^{2+}	*Ca	*Mg	*OS	*ZS
1	m	5.00	2.18	11.88	2.40	6.1	1.45	13.1	12.4	0.41	2.33	1.30	1.78	7.22	3.00	6.7	0.59	10.2	10.7	0.59	1.91
2	m	2.90	2.61	9.05	2.70	5.6	0.76	8.7	6.2	0.55	1.63	0.60	1.29	6.76	2.00	6.1	0.49	5.8	5.7	0.48	2.60
3	m	2.00	3.39	10.47	3.30	5.9	0.62	15.4	9.6	1.11	4.07	1.00	1.77	5.98	4.00	6.4	0.46	10.2	8.5	0.97	4.07
4	f	2.40	1.98	8.76	3.60	6.0	0.83	15.2	5.1	0.67	4.46	1.10	1.36	5.97	3.40	6.3	0.50	8.7	2.7	0.74	8.50
5	f	3.90	2.02	9.64	2.90	6.1	0.93	12.5	2.7	0.56	2.00	1.80	1.68	6.51	3.00	6.3	0.63	10.0	4.3	0.63	3.84
6	f	3.00	1.87	11.10	1.80	5.9	0.76	8.2	2.4	0.42	1.24	2.40	1.47	8.39	2.30	5.9	0.68	6.4	2.6	0.51	1.88
7	m	4.00	2.10	12.02	2.20	6.2	1.00	10.6	4.9	0.54	3.32	1.70	1.81	9.73	2.40	6.4	0.71	8.5	6.4	0.66	4.03
8	m	6.40	2.56	13.44	1.70	6.2	1.23	11.5	2.8	0.45	3.17	1.90	1.13	7.13	2.50	6.4	0.56	7.3	5.0	0.42	2.33
9	m	2.30	1.56	9.22	2.70	6.0	0.68	8.9	3.3	2.22	2.39	1.30	1.21	6.88	2.60	6.3	0.45	5.4	1.1	0.46	1.56
10	m	3.10	1.76	6.37	4.60	6.2	0.89	14.5	7.0	0.60	1.70	2.10	1.54	5.89	4.20	6.0	0.74	10.1	7.2	0.87	1.75
11	f	1.90	1.82	9.74	4.20	5.8	0.74	8.2	5.1	1.19	1.98	1.00	1.48	5.26	5.00	6.5	0.49	8.0	5.2	0.54	2.28
12	m	3.80	2.36	13.64	2.80	6.1	0.89	9.6	3.2	0.81	3.44	2.10	1.61	9.31	2.80	6.3	0.72	7.0	2.5	0.71	3.67
13	m	4.50	2.89	13.82	1.50	5.6	1.07	10.8	7.5	0.54	3.93	2.30	1.59	8.21	2.00	5.8	0.78	8.2	8.0	0.51	4.02
14	m	3.20	1.59	8.71	2.60	5.7	0.81	8.9	3.6	0.51	4.50	1.50	0.85	5.12	2.80	5.7	0.60	5.4	3.4	0.50	4.30
15	m	4.10	1.74	10.73	2.50	5.7	0.96	8.2	4.8	0.62	3.03	2.00	1.09	6.31	3.00	5.8	0.68	6.4	4.5	0.58	3.20
16	f	2.30	1.74	9.42	4.00	6.6	0.81	10.2	4.3	0.88	4.08	1.20	1.16	6.08	4.00	6.5	0.54	7.9	4.3	0.72	3.87
17	f	3.20	2.25	12.88	4.00	6.4	1.00	16.3	6.1	0.87	4.36	2.10	1.33	7.48	4.00	6.2	0.70	10.8	5.8	0.68	4.47
18	m	3.80	2.88	14.89	1.80	6.1	1.05	13.5	6.5	0.56	5.13	1.40	1.46	8.47	2.00	6.3	0.57	6.8	8.6	0.60	5.87
19	m	5.90	1.69	10.17	2.30	6.0	1.32	10.9	3.0	0.37	1.86	2.50	1.17	6.91	3.00	6.0	0.78	7.2	3.8	0.52	2.45
20	m	2.60	2.21	10.38	2.20	5.8	0.83	14.8	6.6	0.50	5.63	1.80	1.03	6.08	2.60	6.0	0.61	7.4	6.8	0.48	4.89
21	f	3.70	1.91	11.97	2.00	6.1	0.89	8.1	2.2	0.47	2.40	2.10	1.26	7.39	2.70	6.2	0.70	6.5	2.2	0.50	2.20
22	f	2.80	1.15	6.35	4.00	6.5	0.93	11.2	5.5	0.46	2.92	2.00	0.92	4.82	4.00	6.5	0.71	8.5	5.4	0.46	2.84
23	m	4.20	2.43	23.76	2.60	6.2	0.98	9.6	3.5	0.57	0.82	2.40	1.57	4.80	2.50	6.4	0.74	7.8	4.5	0.54	2.24
24	m	2.30	2.34	11.75	3.00	6.2	0.69	15.0	8.9	0.67	3.44	1.10	1.60	8.85	2.60	6.4	0.32	9.7	8.6	0.58	3.76
MW	-	3.30	2.13	11.26	2.81	6.04	0.92	11.41	5.30	0.69	3.08	1.60	1.38	6.90	3.02	6.23	0.61	7.93	5.33	0.59	3.44
MD	-	3.20	2.06	10.60	2.65	6.10	0.89	10.85	5.00	0.56	3.10	1.80	1.41	6.82	2.80	6.30	0.62	7.85	5.10	0.56	3.44
S	-	1.15	0.49	3.37	0.85	0.26	0.20	2.64	2.47	0.38	1.24	0.52	0.27	1.35	0.78	0.25	0.12	1.57	2.37	0.13	1.53

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. rer. nat. Wolfgang Berg, PD Dr. rer. nat. Norbert Laube,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

9.4. Curriculum vitae

Robin Bechler

Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	25.09.1981
Geburtsort	Jena
Eltern	Dr. Joachim Bechler, Facharzt für Gynäkologie Dr. Christina Bechler, Fachärztin für Allgemeinmedizin

Bildungsweg

1988 – 1990	Polytechnische Oberschule Georg Kunze, Eisenberg
1990 – 1992	Westschule Eisenberg
1992 – 2000	Friedrich-Schiller-Gymnasium, Eisenberg Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife 2000
2000 – 2001	Zivildienst
2001 – 2009	Studium der Humanmedizin Physikum 2004 Staatsexamen voraussichtlich 2009

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

9.5. Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Wolfgang Berg, für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die engagierte Unterstützung und Betreuung, sowie die vielen anregenden Diskussionen und nötige konstruktive Kritik, die allesamt zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Nicht nur in fachlichen, sondern auch in privaten Angelegenheiten, standen Sie mir mit Ihrer Erfahrung und Menschlichkeit stets hilfreich zur Seite und haben mich in den vergangenen Jahren in vielerlei Hinsicht geprägt. Dafür möchte ich Ihnen – meinem *Doktorvater* – herzlichen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt ferner Herrn PD Norbert Laube für die vielfältige Unterstützung in wissenschaftlichen und technischen Fragen, insbesondere für die wertvollen Denkanstöße und das nötige Know-how in Sachen statistischer Datenaufarbeitung, graphischer Umsetzung und Publikation.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. J. Schubert, Herrn OA Dr. Torsten Huschke, Dr. Udo Becker, Schwester Diana sowie allen Ärzten und Schwestern der Poliklinik der Urologischen Universitätsklinik Jena, ohne deren Unterstützung und Kooperationsbereitschaft die Rekrutierung der Patienten für diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich dem gesamten Team des Urologischen Forschungslabors meinen herzlichen Dank aussprechen:

Frau PD Dr. Kerstin Junker, Frau Dr. Jimsgene Sanjmyatav, Margit Saupe, Beate Weiß, Heike Wahner, Bianca Ilse, Martina Walther, Joanna Heinzelmann, Astrid Enkelmann, Rico Pilchowski und Christian Heinze

für die herzliche Aufnahme ins Laborteam, Hilfsbereitschaft in labortechnischen Fragen und die schöne gemeinsam erlebte Zeit – sowohl wissenschaftlich als auch im privaten Rahmen.

Besonderer Dank geht an Rico und Christian für vielerlei technischen Support bei Computer- und Softwareproblemen, sowie dafür, immer ein freundschaftliches Ohr oder einen netten Scherz für mich übrig zu haben.

Für die gute freundschaftliche Zusammenarbeit und technische Unterstützung bezüglich des UROLIZER®s möchte ich Herrn Dr. Heinz Busch und Herrn Dr. Gerhard Baldsiefen, NTTf coatings GmbH Rheinbreitbach, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Der Firma RAUMEDIC AG Helmbrechts, namentlich Herrn Dr. C. von Falkenhausen, danke ich für die Bereitstellung des UROLIZER®s inklusive der nötigen Verbrauchsmaterialien sowie der Unterstützung von Vortragsaktivitäten.

Nicht versäumen will ich, mich bei Herrn Peter K. Hahn und Herrn Thomas Hems, UROMED Kurt Drews GmbH Oststeinbek, für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung von Vortragsaktivitäten zu bedanken. Insbesondere die wichtigen Aussagen zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität des Gerätes wären ohne Sie nicht realisierbar gewesen.

Der Firma esparma GmbH Osterweddingen, namentlich Herrn F. Pöttke, danke ich für die Unterstützung von Vortragsaktivitäten.

Großen Dank richte ich an meine Freundin, Constanze Wagenschwanz, die mich in den vergangenen Jahren begleitet, liebevoll unterstützt und viel Verständnis im Rahmen des Studiums und der Promotion entgegengebracht hat.

Ebenso sei all meinen Freunden für moralische Stärkung in jeglicher Hinsicht ein Dankeschön ausgesprochen. Indirekt und auf Ihre Weise haben sie alle zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Enden möchte ich in meiner Danksagung bei jenen Menschen, die mir in meinem gesamten Leben in allen Belangen stets zur Seite standen und denen diese Dissertation gewidmet ist – meiner Familie.

Insbesondere meiner Mutter, ohne deren grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung ich Studium und Promotion niemals hätte absolvieren können, schulde ich aufrichtigen Dank.